



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117683042 A

(43) 申请公布日 2024. 03. 12

(21) 申请号 202311155139.9	A61P 3/00 (2006.01)
(22) 申请日 2023.09.08	A61P 9/00 (2006.01)
(66) 本国优先权数据	A61P 35/00 (2006.01)
202211102985.X 2022.09.09 CN	A61P 1/00 (2006.01)
(71) 申请人 江苏恒瑞医药股份有限公司	A61P 1/04 (2006.01)
地址 222047 江苏省连云港市经济技术开	A61P 11/06 (2006.01)
发区昆仑山路7号	A61P 11/00 (2006.01)
申请人 上海恒瑞医药有限公司	A61P 17/06 (2006.01)
(72) 发明人 张志高 谢志超 李心 贺峰	A61P 19/02 (2006.01)
(51) Int.Cl.	A61P 9/10 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)	A61P 19/06 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)	
A61P 37/00 (2006.01)	
A61P 37/06 (2006.01)	
A61P 29/00 (2006.01)	

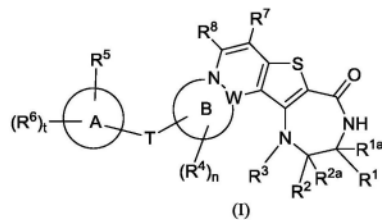
权利要求书8页 说明书52页

(54) 发明名称

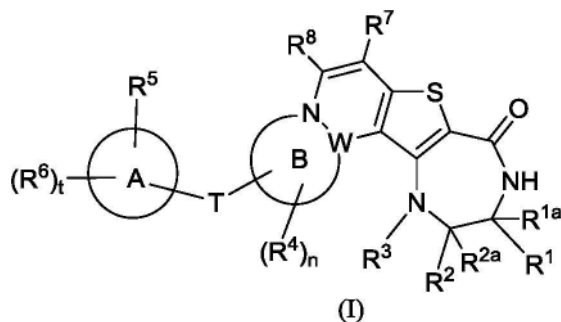
稠合四环类化合物、其制备方法及其在医药上的应用

(57) 摘要

本公开涉及稠合四环类化合物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言,本公开涉及一种通式(I)所示的稠合四环类化合物、其制备方法及其含有该类化合物的药物组合物以及其作为治疗剂的用途,特别是作为MK2抑制剂的用途和用于治疗/或预防的自体免疫病症、慢性或急性炎症性病症和自体炎症性病症用途。



1. 一种通式 (I) 所示的化合物或其可药用的盐：



其中：

环A选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

环B为5元杂芳基或5元杂环基；

W选自C、CR⁰和N；

R⁰选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、卤代烷基、氘代烷基和羟烷基；

T选自键、亚烷基、-O-、-NR^A-、-C(O)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-C(S)-和-P(O)₂-，其中所述的亚烷基任选被选自氧代基、氘原子、卤素、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基和羟基中的一个或多个取代基所取代；

R^A选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、-(CR^aR^b)_mNR^cR^d、环烷基、环烷基烷基和杂环基烷基；

R^{1a}、R²和R^{2a}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、羟基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基和-OSO₃H；或者R²和R^{2a}一起形成=O；

R¹选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烯基、炔基、-(CR^xR^y)_wOR⁹、-S(O)_sR⁹、-(CR^xR^y)_wNR¹⁰R¹¹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-NR¹²C(O)R⁹、-S(O)_sNR¹⁰R¹¹、-NR¹²S(O)₂R⁹、氰基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个R^B取代；

R³选自氢原子、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、-(CR^aR^b)_mNR^cR^d、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基和杂环基；

或者R¹和R³与各自相连的原子一起形成杂环基；或者R¹和R²与各自相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；或者R²和R³与各自相连的原子一起形成杂环基；所述环烷基或杂环基各自独立地任选被一个或多个R^B取代；

R⁵选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、氰基、-OR⁹、-S(O)_sR⁹、-OSO₃H、-OSO₂R⁹、-OC(O)R⁹和-OP(O)₂OR⁹；或者，R⁵为弹头基团；

各个R⁴和各个R⁶相同或不同，且各自独立地选自氧代基、氘原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、-OSO₃H、-(CR^xR^y)_wOR⁹、-(CR^xR^y)_wNR¹⁰R¹¹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-OC(O)R⁹、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-NR¹²C(O)R⁹、-NR¹²C(O)OR⁹、-NR¹²C(O)NR¹⁰R¹¹、-S(O)_sR⁹、-NR¹²S(O)₂R⁹、氰基、硝基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基和杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个R^B取代；

R^B在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氧代基、氘原子、卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、羟基、氰基、硝基、烷氧

基烷基、 $-(CR^hR^i)_vNR^jR^k$ 、 $-S(O)_2$ 烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基氧基、杂环基氧基、芳基氧基和杂芳基氧基；

R^7 和 R^8 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烷氧基烷基、氰基、氨基、 $-NH$ 烷基和 $-N$ (烷基)₂；

R^a 、 R^b 、 R^h 、 R^i 、 R^x 和 R^y 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、羟基、卤代烷基、氘代烷基和羟烷基；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^c 、 R^d 、 R^j 和 R^k 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基和杂芳基；所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^c 取代；

或者 R^{10} 和 R^{11} 与相连的氮原子一起形成杂环基；所述杂环基任选被一个或多个 R^c 取代；

R^c 在每次出现时相同或不同，且各自独立选自氧代基、氘原子、卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、羟基、氰基、硝基、烷氧基烷基、氨基、 $-NH$ 烷基、 $-N$ (烷基)₂、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

w 和 v 各自独立地为0、1、2、3或4；

m 为1、2、3或4；

n 为0、1、2或3；

s 为0、1或2；且

t 为0、1、2或3。

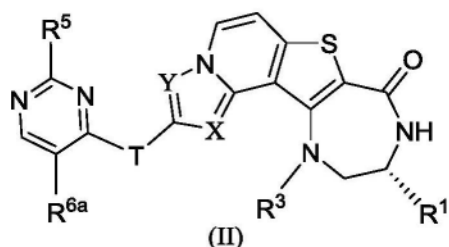
2. 根据权利要求1所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{1a} 为氢原子；和/或 R^{2a} 为氢原子；和/或 R^2 为氢原子。

3. 根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^7 为氢原子；和/或 R^8 为氢原子。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中环A为6元杂芳基；优选地，环A为嘧啶基。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中环B为5元杂芳基，优选为吡唑基或1,2,4-三唑基。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物或其可药用的盐：



其中：

X 为 N 或 CR^{4a} ；

Y 为 N 或 CR^{4b} ；

R^1 选自氕原子、卤素、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烯基、炔基、 $-(CR^xR^y)_wOR^9$ 、 $-S(O)_sR^9$ 、 $-(CR^xR^y)_wNR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-NR^{12}C(O)R^9$ 、 $-S(O)_sNR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}S(O)_2R^9$ 、氰基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^B 取代;

R^{4a} 、 R^{4b} 和 R^{6a} 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、氕原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、 $-OSO_3H$ 、 $-(CR^xR^y)_wOR^9$ 、 $-(CR^xR^y)_wNR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-NR^{12}C(O)R^9$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^9$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-S(O)_sR^9$ 、 $-NR^{12}S(O)_2R^9$ 、氰基、硝基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基和杂芳基;其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^B 取代;且

T 、 R^B 、 R^3 、 R^5 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^x 、 R^y 、 s 和 w 如权利要求1中所定义。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其中 T 为 $-O-$ 或 $-NH-$;优选地, T 为 $-O-$ 。

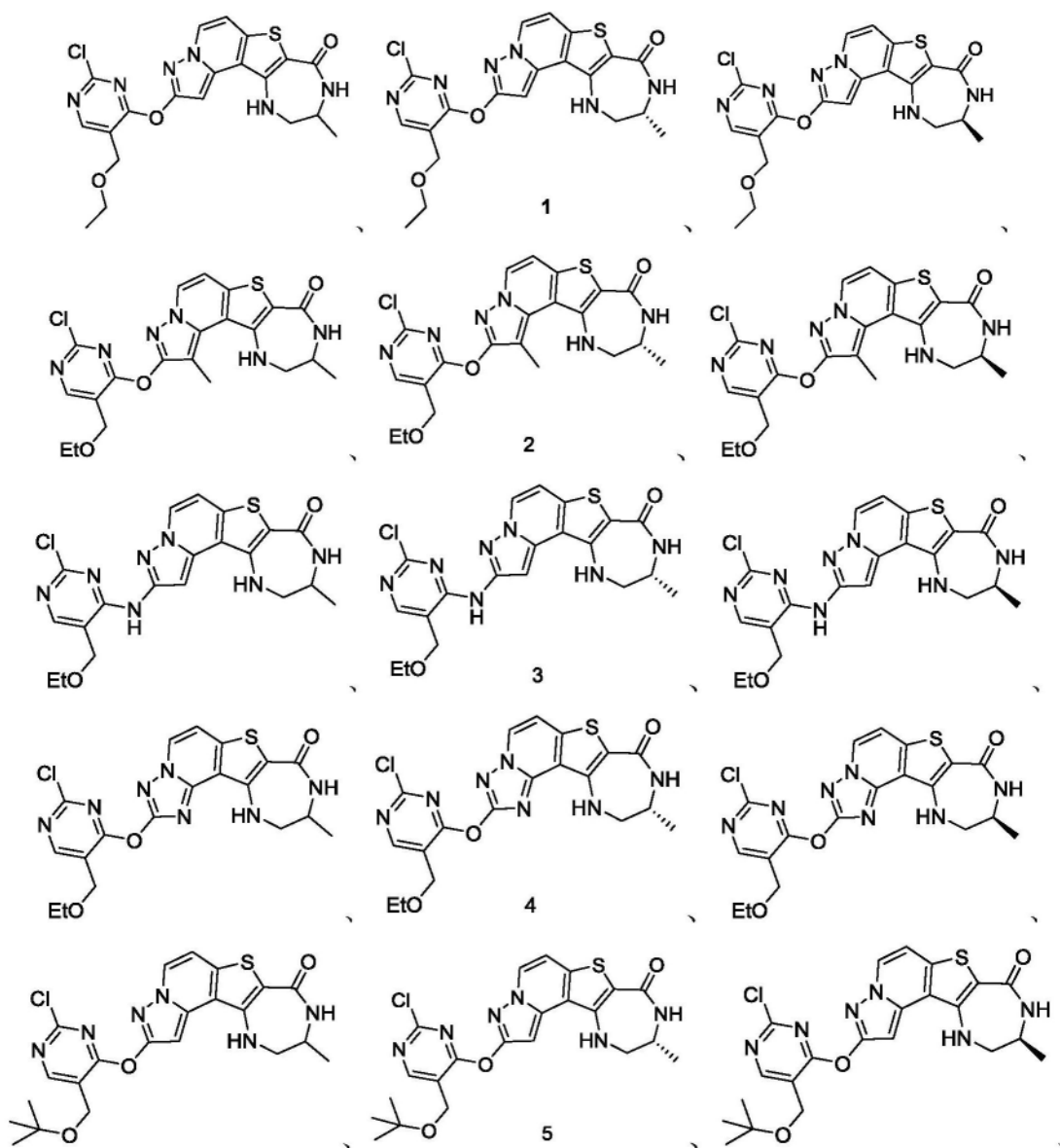
8. 根据权利要求1至7中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^1 为 C_{1-6} 烷基;和/或 R^3 为氢原子。

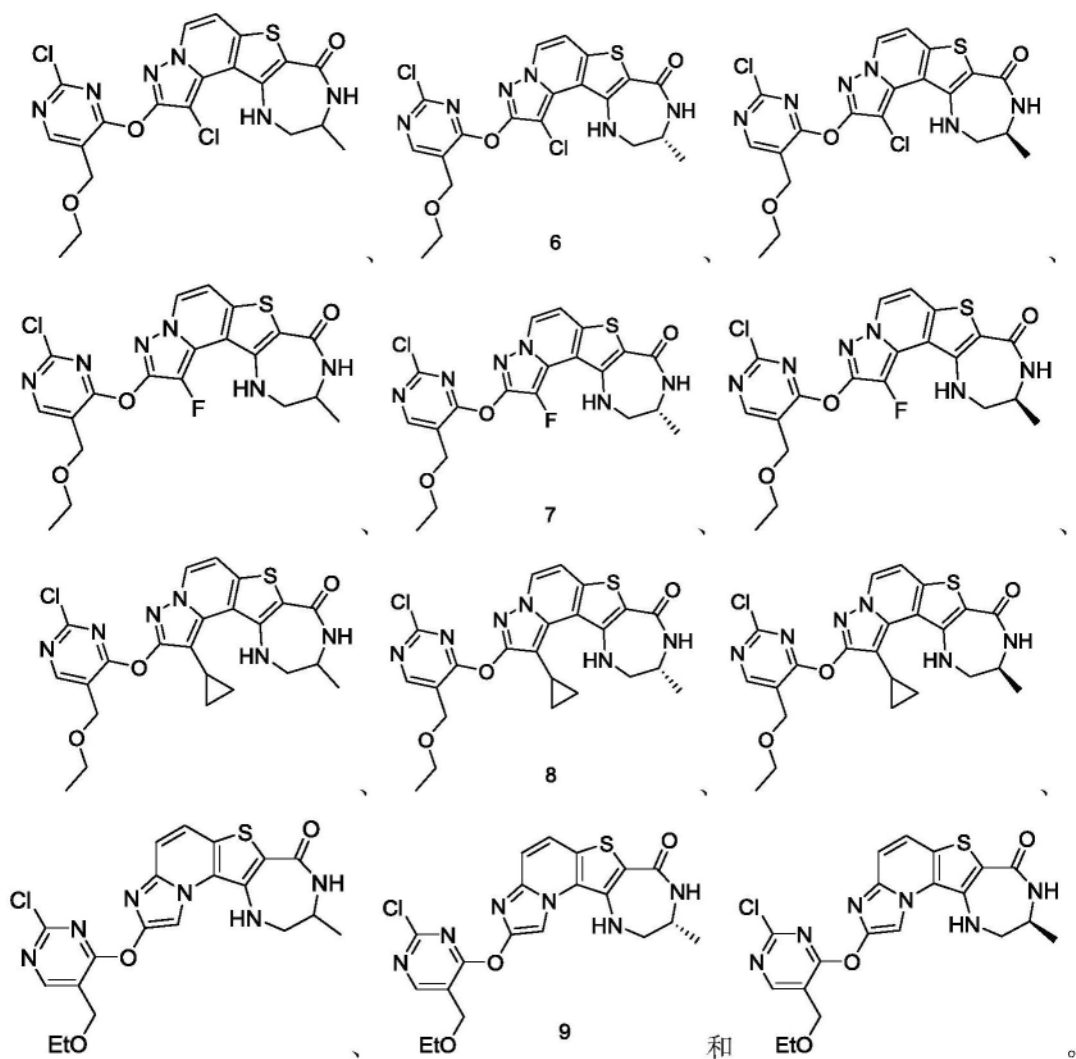
9. 根据权利要求6至8中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其中 X 为 N 或 CR^{4a} ; R^{4a} 选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和3至6元环烷基;和/或 Y 为 N 。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^5 为卤素;优选地, R^5 为 Cl 。

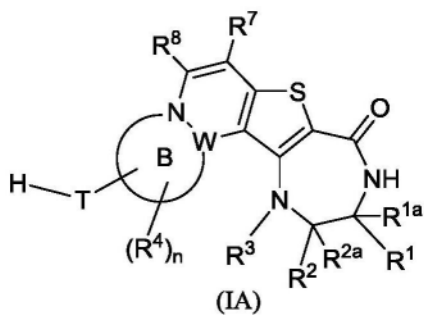
11. 根据权利要求6至10中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^{6a} 为 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基,优选为 $-CH_2OCH_2CH_3$ 或 $-CH_2OtBu$ 。

12. 化合物或其可药用的盐,其选自以下任一化合物:





13. 一种通式 (IA) 所示的化合物或其盐:

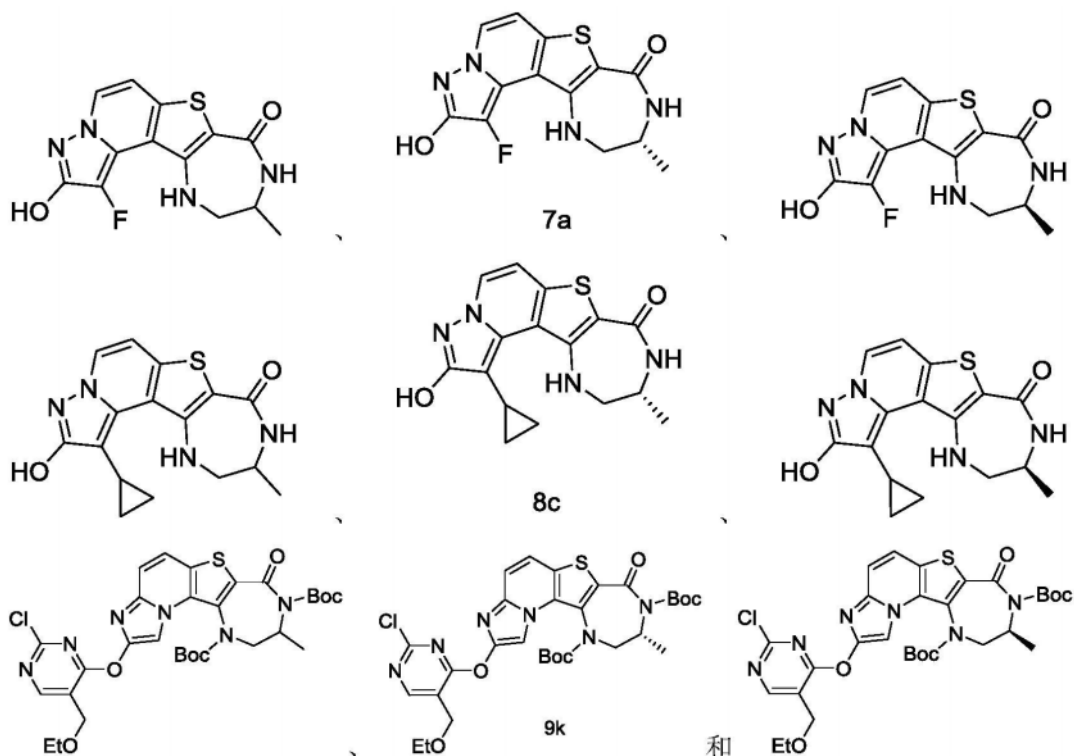


其中：

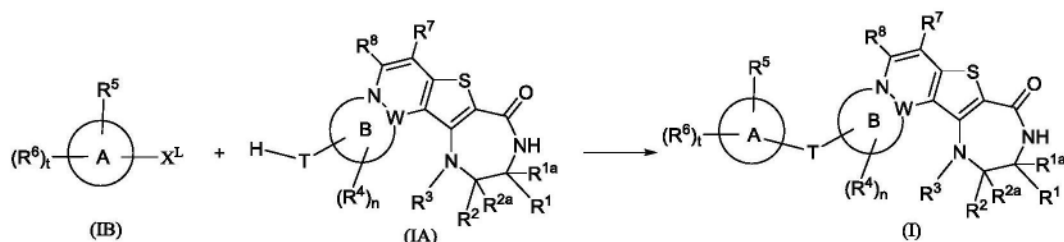
T为0或NR^A;

环 B 、 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^8 、 R^A 、 W 和 n 如权利要求1中所定义。

14. 化合物或其盐, 其选自以下任一化合物:



15. 一种制备根据权利要求1所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法,该方法包括:



通式(IA)所示的化合物或其盐与通式(IB)所示的化合物或其盐发生亲核取代反应,得到通式(I)所示的化合物或其可药用的盐;

其中:

X^L 为离去基团,优选为卤素,更优选为Cl;

T为O或 NR^A ;

环A、环B、 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^A 、W、n和t如权利要求1中所定义。

16. 一种药物组合物,所述药物组合物含有根据权利要求1至12中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

17. 根据权利要求1至12中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐或根据权利要求16所述的药物组合物在制备MK2抑制剂中的用途。

18. 根据权利要求1至12中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐或根据权利要求16所述的药物组合物在制备用于治疗和/或预防自体免疫病症、慢性或急性炎症性病症、自体炎症性病症、纤维化病症、代谢病症、赘瘤形成和心脏血管或脑血管病症的药物中的用途;所述自体免疫病症、慢性或急性炎症性病症和自体炎症性病症优选选自炎症

性肠道疾病、溃疡性结肠炎、银屑病、克罗恩病(CD)、多发性硬化、牛皮癣、关节炎、强直性脊柱炎、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、隐热蛋白相关周期性综合症、穆克尔-韦尔斯综合症(Muckle-Wells syndrome)、家族性冷因性自体炎症性综合症、新生儿发作多系统炎症疾病、TNF受体相关周期性综合症、急性和慢性胰腺炎、动脉粥样硬化、痛风、急性呼吸窘迫综合症、自体免疫性溶血性综合症、自体免疫性和炎症性肝炎、自体免疫性神经病、自体免疫性卵巢衰竭、自体免疫性睾丸炎、自体免疫性血小板减少、全身性红斑性狼疮症、脉管炎综合症、垂体炎、特发性血小板性紫癜、天疱疮、自体免疫性聋、脑膜炎、心肌炎、齿龈炎、小肠结肠炎、鼻窦炎、葡萄膜炎、眼炎、视神经炎、胃溃疡、食道炎、腹膜炎、齿根骨膜炎、皮肌炎、胃炎、肌炎和支气管炎；所述关节炎优选选自类风湿性关节炎(RA)、骨关节炎、幼年期关节炎、牛皮癣性关节炎、反应性关节炎和脊柱关节炎。

耦合四环类化合物、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

[0001] 本公开属于医药领域,涉及一种耦合四环类化合物、其制备方法及其在医药上的应用。特别地,本公开涉及通式(I)所示的耦合四环类化合物、其制备方法及其含有该类化合物的药物组合物,以及其作为MK2抑制剂的用途和用于治疗、或预防自体免疫病症、慢性或急性炎症性病症和自体炎症性病症的用途。

背景技术

[0002] 炎症细胞因子在自身免疫疾病致病过程中发挥重要作用。中和关键炎性细胞因子的生物制剂如抗TNF α 的抗体已证明可用于治疗炎症性疾病,如银屑病、克罗恩病(CD)、类风湿性关节炎(RA)以及脊柱关节炎等。生物制剂目前都是肠外给药,并且随着用药时间的延长,药效会有降低的风险,因此,需要开发新的口服治疗炎症性疾病的新疗法。

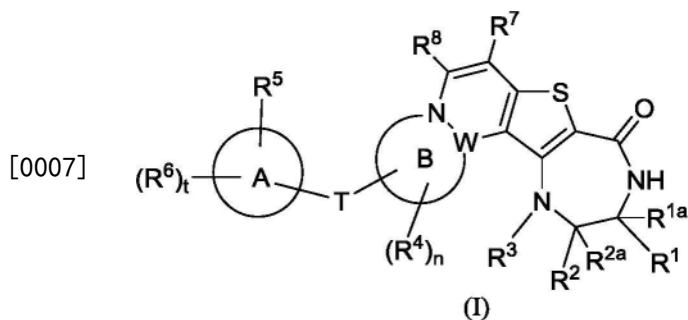
[0003] p38 MAPK在1994被确定为炎性细胞因子生物合成的关键调节因子,众多的研发机构开展了针对p38的小分子激酶抑制剂的工作。大部分p38激酶抑制剂在动物疾病模型中表现出药效,但由于没有足够的安全窗口而进一步进行临床开发。3个进入到临床二期的p38化合物,在针对患有RA或CD的患者中进行临床实验,实验最初阶段都观察到疾病评分或炎症的生物标志物的降低,然后持续给药会带来快速耐药反应。分析这种现象主要是由于抑制p38,除了抑制炎症外,还会激活p38的反馈机制。鉴于p38信号通路在细胞因子生物合成中的重要作用,靶向p38上游或下游通路分子可能会规避调节反馈并提供持续抑制炎症细胞因子所需的持久治疗益处。

[0004] MAPK活化蛋白激酶2(MK2)是p38的直接下游底物,通过增加包括IL-6和TNF α 在内的促炎细胞因子mRNA的翻译和稳定性来介导炎症过程。Tristetraprolin(TTP)是一种锌指蛋白,它可以结合带有30个非翻译区中相同的富含腺苷酸-尿苷酸的元件(ARE)的细胞因子mRNA,使得这些mRNA不稳定从而抑制这些细胞因子的蛋白翻译,而人类抗原R(HuR)则起相反的作用并刺激翻译。激活的MK2磷酸化TTP,导致TTP被HuR取代,从而调节细胞因子的产生。在敲除MK2的小鼠模型中,小鼠正常生长,抵抗LPS诱导的内毒素休克,表现为TNF α 、IL-6和干扰素 γ 水平的降低;另外在许多炎症疾病模型,包括胶原诱导的关节炎模型中敲除MK2,可以缓解这些疾病的发生或炎症水平。因此,MK2是一个潜在治疗炎症的有力靶点。尽管没有证据表明MK2在复杂的反馈通路中,如p38,但它的激活确实会激活信号反馈,从而在TTP调节的翻译或mRNA稳定性水平上限制炎症。

[0005] 现已公开的MK2抑制剂的专利申请有W02016044463A2、W02018170204A1、W02018170201A1、W02018170200A1和W02014149164A1等。

发明内容

[0006] 本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐:



[0008] 其中：

[0009] 环A选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0010] 环B为5元杂芳基或5元杂环基；

[0011] W选自C、CR⁰和N:

[0012] R⁰选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、卤代烷基、氘代烷基和羟烷基;

[0013] T选自键、亚烷基、-O-、-NR^A-、-C(O)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-C(S)-和-P(O)₂-,其中所述的亚烷基任选被选自氧代基、氖原子、卤素、烷氧基、卤代烷氧基、氖代烷氧基和羟基中的一个或多个取代基所取代;

[0014] R^A 选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、 $-(CR^aR^b)_mNR^cR^d$ 、环烷基、环烷基烷基和杂环基烷基；

[0015] R^{1a} 、 R^2 和 R^{2a} 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、羟基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基和 $-OSO_3H$;或者 R^2 和 R^{2a} 一起形成 $=O$;

[0016] R¹选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烯基、炔基、- (CR^xR^y)_wOR⁹、-S(O)_sR⁹、- (CR^xR^y)_wNR¹⁰R¹¹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-NR¹²C(O)R⁹、-S(O)_sNR¹⁰R¹¹、-NR¹²S(O)₂R⁹、氰基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个R^B取代;

[0017] R³选自氢原子、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、-(CR^aR^b)_mNR^cR^d、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基和杂环基；

[0018] 或者R¹和R³与各自相连的原子一起形成杂环基;或者R¹和R²与各自相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基;或者R²和R³与各自相连的原子一起形成杂环基;所述环烷基或杂环基各自独立地任选被一个或多个R^B取代;

[0019] R^5 选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、氰基、 $-OR^9$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-OSO_2H$ 、 $-OSO_2R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 和 $-OP(O)_2OR^9$;或者, R^5 为弹头基团;

[0020] 各个 R^4 和各个 R^6 相同或不同,且各自独立地选自氧代基、氖原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、 $-OSO_3H$ 、 $-(CR^xR^y)_wOR^9$ 、 $-(CR^xR^y)_wNR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-NR^{12}C(O)R^9$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^9$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-S(O)_sR^9$ 、 $-NR^{12}S(O)_2R^9$ 、氰基、硝基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基和杂芳基;其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^B 取代;

[0021] R^B 在每次出现时相同或不同,且各自独立地选自氧代基、氘原子、卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、羟基、氰基、硝基、烷氧基烷基、 $-(CR^hR^i)_n$ 、 NR^jR^k 、 $-S(O)_n$ 、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环

基烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基氧基、杂环基氧基、芳基氧基和杂芳基氧基；

[0022] R^7 和 R^8 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、氖原子、卤素、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烷氧基烷基、氰基、氨基、-NH烷基和-N(烷基)₂；

[0023] R^a 、 R^b 、 R^h 、 R^i 、 R^x 和 R^y 在每次出现时相同或不同,且各自独立地选自氢原子、氖原子、卤素、烷基、羟基、卤代烷基、氘代烷基和羟烷基；

[0024] R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^c 、 R^d 、 R^j 和 R^k 在每次出现时相同或不同,且各自独立地选自氢原子、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基和杂芳基；所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^c 取代；

[0025] 或者 R^{10} 和 R^{11} 与相连的氮原子一起形成杂环基；所述杂环基任选被一个或多个 R^c 取代；

[0026] R^c 在每次出现时相同或不同,且各自独立选自氧代基、氖原子、卤素、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、羟基、氰基、硝基、烷氧基烷基、氨基、-NH烷基、-N(烷基)₂、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

[0027] w和v各自独立地为0、1、2、3或4；

[0028] m为1、2、3或4；

[0029] n为0、1、2或3；

[0030] s为0、1或2；且

[0031] t为0、1、2或3。

[0032] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^{1a} 为氢原子或氖原子；优选地, R^{1a} 为氢原子。

[0033] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^{2a} 为氢原子或氖原子；优选地, R^{2a} 为氢原子。

[0034] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^2 选自氢原子、氖原子、卤素和C₁₋₆烷基；优选地, R^2 为氢原子。

[0035] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^{1a} 为氢原子；和/或 R^{2a} 为氢原子；和/或 R^2 为氢原子。

[0036] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^1 和 R^2 与各自相连的碳原子一起形成4至7元环烷基或4至7元杂环基,所述4至7元环烷基或4至7元杂环基任选被选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和羟基中的一个或多个取代基所取代；优选地, R^1 和 R^2 与各自相连的碳原子一起形成4至7元环烷基或4至7元杂环基。

[0037] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^2 和 R^3 与各自相连的原子一起形成4至7元杂环基,所述4至7元杂环基任选被选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和羟基中的一个或多个取代基所取代；优选地, R^2 和 R^3 与各自相连的原子一起形成4至7元杂环基。

[0038] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^7 选自氢原子、氖原子、卤素和C₁₋₆烷基；优选地, R^7 为氢原子。

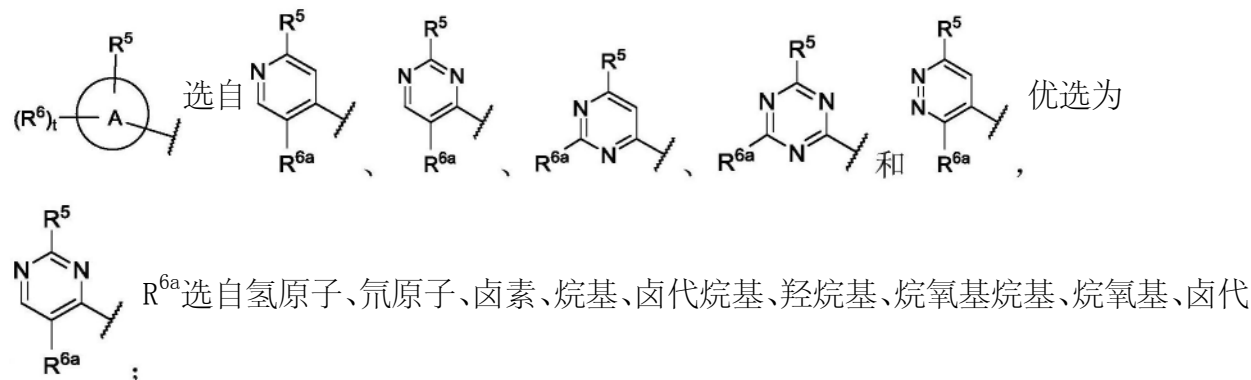
[0039] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^8

选自氢原子、氘原子、卤素和 C_{1-6} 烷基；优选地， R^8 为氢原子。

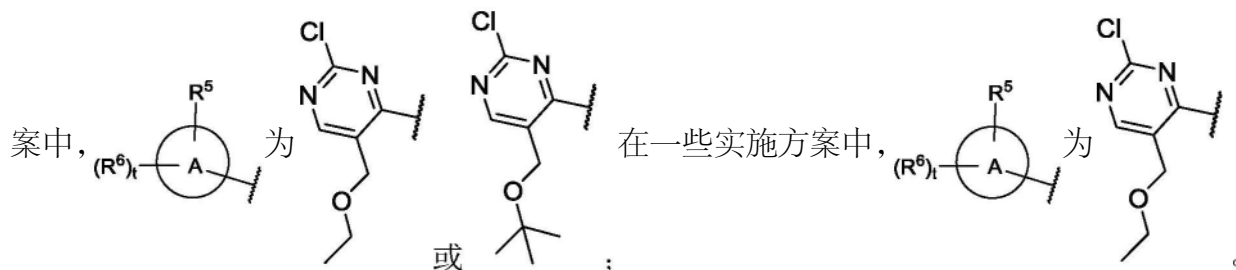
[0040] 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^7 为氢原子；和/或 R^8 为氢原子。

[0041] 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中环A为6元杂芳基；优选地，环A选自嘧啶基、吡啶基、哒嗪基和1,3,5-三嗪基；更优选地，环A为嘧啶基。

[0042] 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中



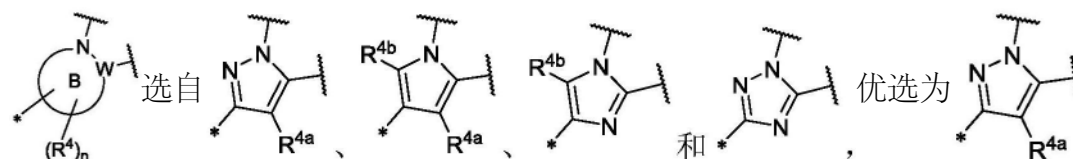
烷氧基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、 $-OSO_3H$ 、 $-(CR^xR^y)_wOR^9$ 、 $-(CR^xR^y)_wNR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-NR^{12}C(O)R^9$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^9$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-S(O)_sR^9$ 、 $-NR^{12}S(O)_2R^9$ 、氰基、硝基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基和杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^B 取代；且 R^x 、 R^y 、 R^B 、 R^5 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 w 和 s 如通式(I)中所定义；在一些实施方

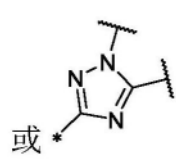
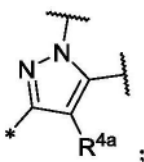


[0043] 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 W 为 C 。

[0044] 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 n 为0、1或2，优选地， n 为0或1。在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中环B为5元杂芳基；优选地，环B选自吡唑基、吡咯基、咪唑基和1,2,4-三唑基；更优选地，环B为吡唑基或1,2,4-三唑基；最优选地，环B为吡唑基；在一些实施方案中，环B为1,2,4-三唑基。

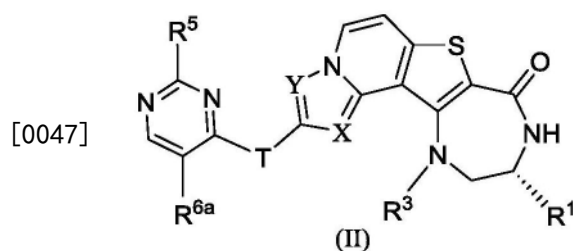
[0045] 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中



或  更优选为  其中*键与T相连; R^{4a} 和 R^{4b} 相同或不同,且各自独立地选自

自氢原子、氘原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_w\text{OR}^9$ 、 $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_w\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_s\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、氰基、硝基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基和杂芳基;其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^B 取代;且 R^x 、 R^y 、 R^B 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 w 和 s 如通式(I)中所定义。

[0046] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其为通式(II)所示的化合物或其可药用的盐:



[0048] 其中:

[0049] X 为 N 或 CR^{4a} ;

[0050] Y 为 N 或 CR^{4b} ;

[0051] R^1 选自氘原子、卤素、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、烯基、炔基、 $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_w\text{OR}^9$ 、 $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_w\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_s\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、氰基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^B 取代;

[0052] R^{4a} 、 R^{4b} 和 R^{6a} 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_w\text{OR}^9$ 、 $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_w\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_s\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、氰基、硝基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基和杂芳基;其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个 R^B 取代;且

[0053] T 、 R^B 、 R^3 、 R^5 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^x 、 R^y 、 s 和 w 如通式(I)中所定义。

[0054] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^A 为氢原子或 C_{1-6} 烷基;优选地, R^A 为氢原子。

[0055] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物或其可药用的盐,其中 T 选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{NR}^A-$; R^A 如通式(I)中所定义;优选地, T 为 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NH}-$;更优选地, T 为 $-\text{O}-$ 。

[0056] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^1 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基和 C_{1-6} 氘代烷基;优选地, R^1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 氘代烷基;进一步优选地, R^1 为 C_{1-6} 烷基;更优选地, R^1 为甲基。

[0057] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^3 为氢原子或 C_{1-6} 烷基;优选地, R^3 为氢原子。

[0058] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^1 为 C_{1-6} 烷基;和/或 R^3 为氢原子。在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^1 为 C_{1-6} 烷基, R^3 为氢原子;或者, R^1 和 R^3 与各自相连的原子一起形成5至8元杂环基,所述5至8元杂环基任选被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和羟基中的一个或多个取代基所取代;优选地, R^1 为 C_{1-6} 烷基, R^3 为氢原子,或者 R^1 和 R^3 与各自相连的原子一起形成5至8元杂环基。

[0059] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其中各个 R^4 相同或不同,且各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和3至6元环烷基;在一些实施方案中,各个 R^4 相同或不同,且各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基和3至6元环烷基;在一些实施方案中,各个 R^4 相同或不同,且各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;优选地, R^4 为 C_{1-6} 烷基;更优选地, R^4 为甲基;在一些实施方案中,各个 R^4 相同或不同,且各自独立地选自F、Cl、甲基和环丙基。

[0060] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^{4a} 选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和3至6元环烷基;在一些实施方案中, R^{4a} 选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和3至6元环烷基;在一些实施方案中, R^{4a} 选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;优选地, R^{4a} 为氢原子或 C_{1-6} 烷基;更优选地, R^{4a} 为氢原子或甲基;在一些实施方案中, R^{4a} 选自氢原子、F、Cl、甲基和环丙基。

[0061] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^{4b} 选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

[0062] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐,其中X为N或 CR^{4a} ; R^{4a} 选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和3至6元环烷基;在一些实施方案中,X为N或 CR^{4a} ; R^{4a} 选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和3至6元环烷基;在一些实施方案中,X为N或 CR^{4a} ; R^{4a} 选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;在一些实施方案中,X为 CR^{4a} ; R^{4a} 如通式(II)中所定义;在一些实施方案中,X选自N、CH、C- CH_3 、C-F、C-Cl和C-环丙基;优选地,X选自N、CH和C- CH_3 。

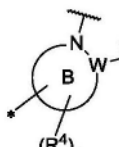
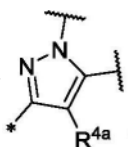
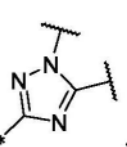
[0063] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐,其中Y为N。在本公开一些实施方案中,所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐,其中X为N或 CR^{4a} ; R^{4a} 选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和3至6元环烷基;和/或Y为N;在一些实施方案中,X为N或 CR^{4a} ; R^{4a} 选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;和/或Y为N;在一些实施方案中,X为N或 CR^{4a} ; R^{4a} 选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和3至6元环烷基;和/或Y为N。

[0064] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^5 为-S(O)_s, R^9 或卤素;s和 R^9 如通式(I)中所定义;优选地, R^5 为卤素;更优选地, R^5 为Cl或F;最优选地, R^5 为Cl。

[0065] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物或其可药用的盐,其中s为0或2。

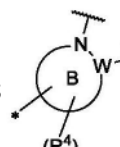
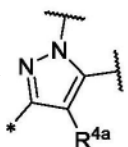
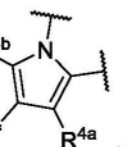
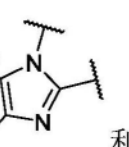
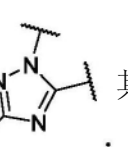
[0066] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^9 为氢原子或 C_{1-6} 烷基;优选地, R^9 为氢原子或甲基。

[0073] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其中环

A为嘧啶基;  为  或  其中*键与T相连;T为-O-;R^{4a}选自氢原子、卤

素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和3至6元环烷基;R^{1a}为氢原子;R^{2a}为氢原子;R¹为C₁₋₆烷基;R²为氢原子;R³为氢原子;R⁵为卤素;R⁶为C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基;R⁷为氢原子;R⁸为氢原子;t为1。

[0074] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其中环

A为6元杂芳基;  选自 、、 和  其中*键与T相

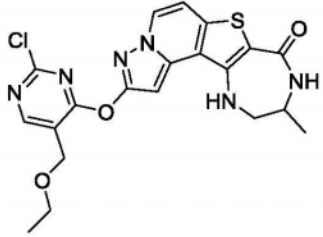
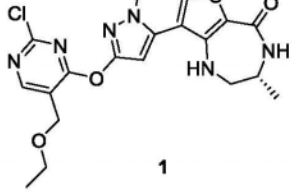
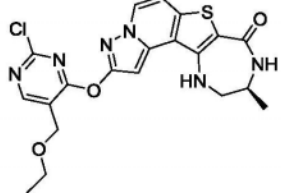
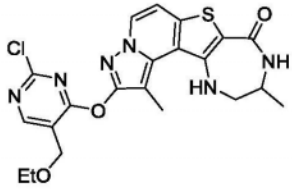
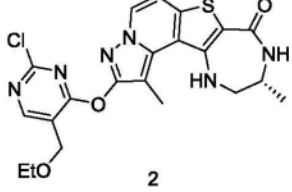
连;T为-O-或-NH-;R^{4a}选自氢原子、卤素、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基;R^{4b}选自氢原子、卤素、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基;R^{1a}为氢原子;R^{2a}为氢原子;R¹为C₁₋₆烷基,R²为氢原子,R³为氢原子;或者R¹为C₁₋₆烷基,R²和R³与各自相连的原子一起形成4至7元杂环基;或者R²为氢原子,R¹和R³与各自相连的碳原子一起形成5至8元杂环基;或者R³为氢原子,R¹和R²与各自相连的碳原子一起形成4至7元环烷基或4至7元杂环基;R⁵为卤素;R⁶为C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基;R⁷为氢原子;R⁸为氢原子;t为1。

[0075] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐,其中T为-O-或-NH-;X为N或CR^{4a};R^{4a}选自氢原子、卤素、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基;Y为N;R¹为C₁₋₆烷基;R³为氢原子;R⁵为卤素;R^{6a}为C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基。

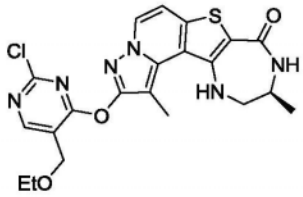
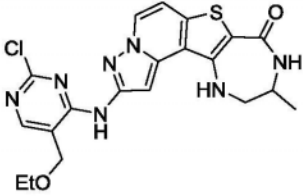
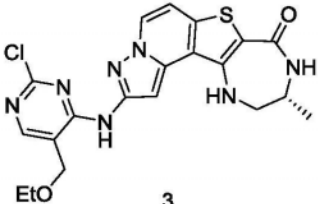
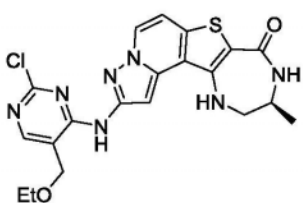
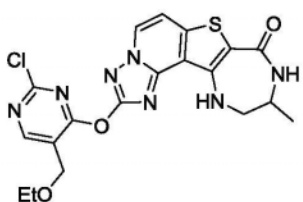
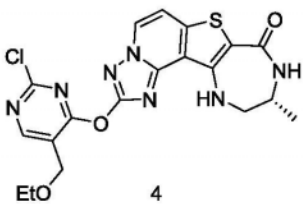
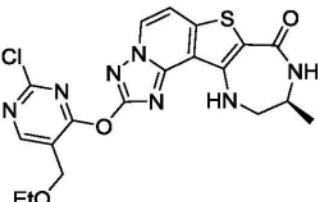
[0076] 在本公开一些实施方案中,所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐,其中T为-O-;X为N或CR^{4a};R^{4a}选自氢原子、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和3至6元环烷基;Y为N;R¹为C₁₋₆烷基;R³为氢原子;R⁵为卤素;R^{6a}为C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基。

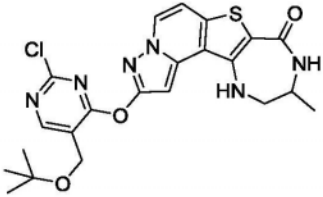
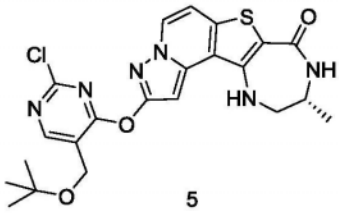
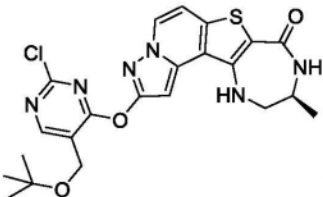
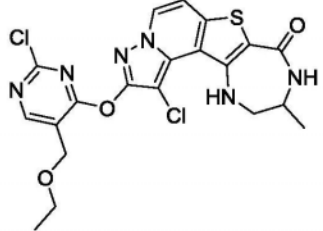
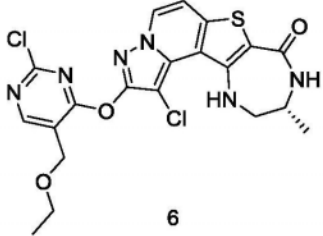
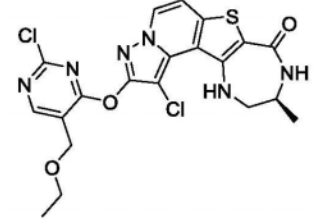
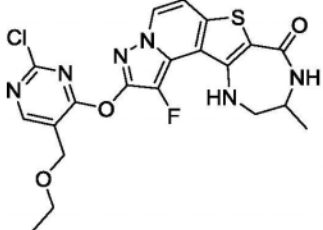
[0077] 表A本公开的典型化合物包括但不限于:

[0078]

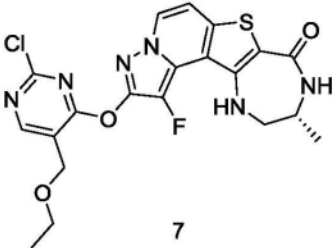
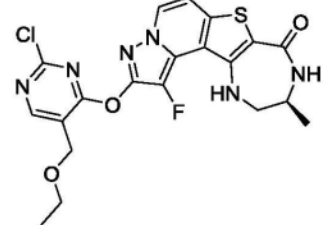
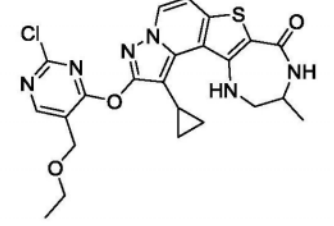
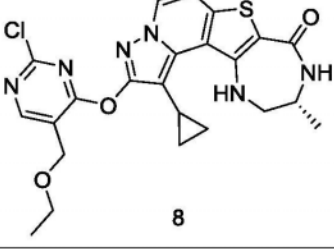
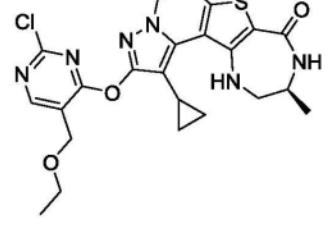
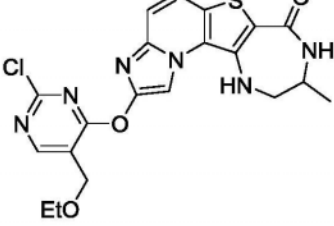
编号	化合物结构	命名
		2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8 <i>H</i> -吡唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2- <i>e</i>][1,4]二氮杂卓-8-酮
1		(<i>R</i>)-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8 <i>H</i> -吡唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2- <i>e</i>][1,4]二氮杂卓-8-酮 1
		(<i>S</i>)-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8 <i>H</i> -吡唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2- <i>e</i>][1,4]二氮杂卓-8-酮
		2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-1,10-二甲基-9,10,11,12-四氢-8 <i>H</i> -吡唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2- <i>e</i>][1,4]二氮杂卓-8-酮
2		(<i>R</i>)-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-1,10-二甲基-9,10,11,12-四氢-8 <i>H</i> -吡唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2- <i>e</i>][1,4]二氮杂卓-8-酮 2

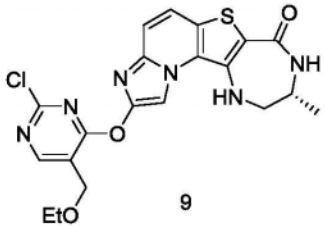
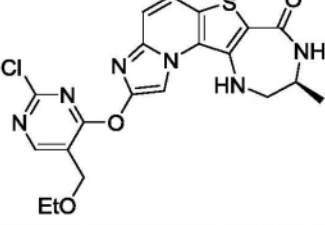
[0079]

		(S)-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-1,10-二甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮
		2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氨基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮
3		(R)-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氨基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮 3
		(S)-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氨基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮
		2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-[1,2,4]三唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮
4		(R)-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-[1,2,4]三唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮 4
		(S)-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-[1,2,4]三唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮

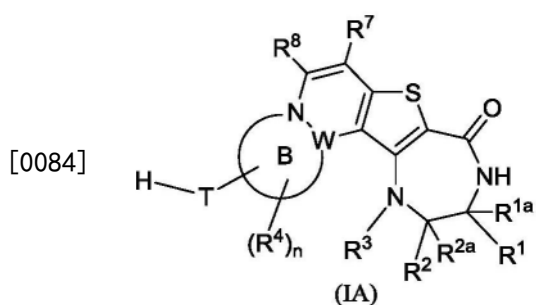
		2-((5-(叔丁氧基甲基)-2-氯嘧啶-4-基)氧基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8 <i>H</i> -吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2- <i>e</i>][1,4]二氮杂卓-8-酮
5		(<i>R</i>)-2-((5-(叔丁氧基甲基)-2-氯嘧啶-4-基)氧基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8 <i>H</i> -吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2- <i>e</i>][1,4]二氮杂卓-8-酮 5
		(<i>S</i>)-2-((5-(叔丁氧基甲基)-2-氯嘧啶-4-基)氧基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8 <i>H</i> -吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2- <i>e</i>][1,4]二氮杂卓-8-酮
[0080]		
6		(<i>R</i>)-1-氯-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8 <i>H</i> -吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2- <i>e</i>][1,4]二氮杂卓-8-酮 6
		
		

[0081]

7	 7	(R)-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-1-氟-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮 7
		
		
8	 8	(R)-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-1-环丙基-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮 8
		
		

[0082]		(R)-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-9-甲基-8,9,10,11-四氢-7H-咪唑并[1'',2'':1',6']吡啶并[2',3':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-7-酮 9
		

[0083] 本公开提供一种通式 (IA) 所示的化合物或其盐:

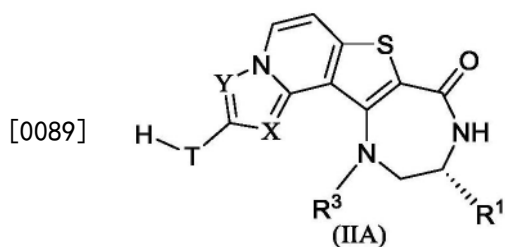


[0085] 其中:

[0086] T为O或NR^A;

[0087] 环B、R¹、R^{1a}、R²、R^{2a}、R³、R⁴、R⁷、R⁸、R^A、W和n如通式 (I) 中所定义。

[0088] 本公开提供一种通式 (IIA) 所示的化合物或其盐:



[0090] 其中:

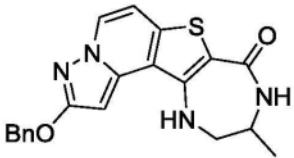
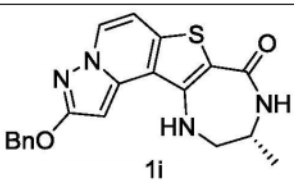
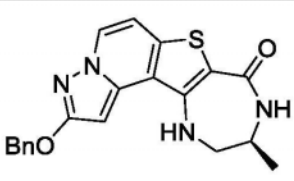
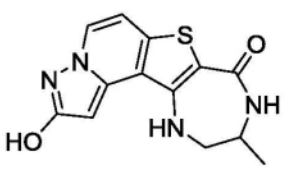
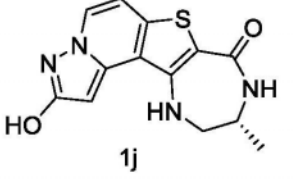
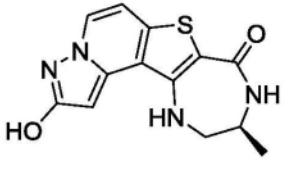
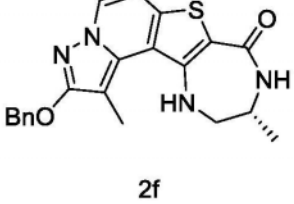
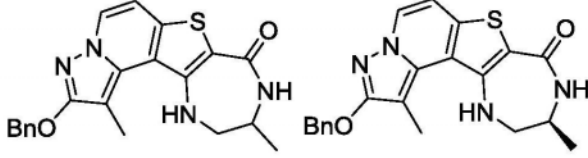
[0091] T为O或NR^A;

[0092] X、Y、R¹、R³和R^A如通式 (II) 中所定义。

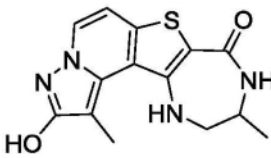
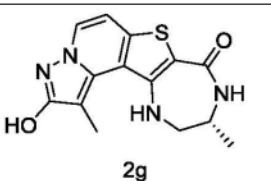
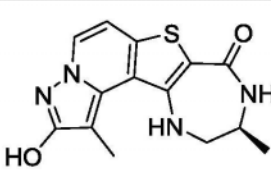
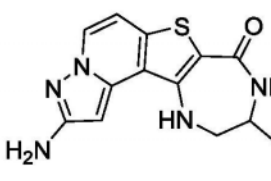
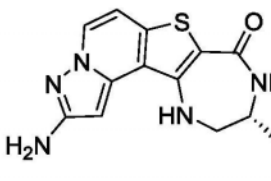
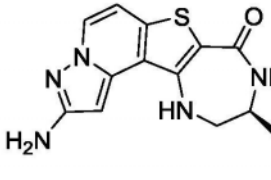
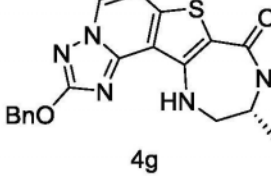
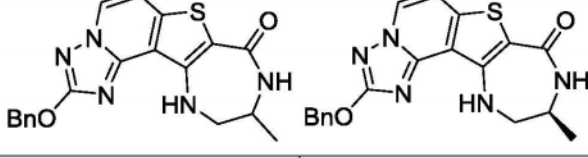
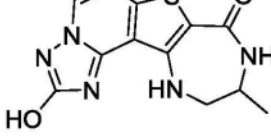
[0093] 表B本公开的典型中间体化合物包括但不限于:

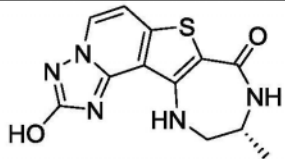
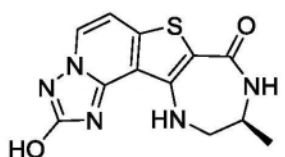
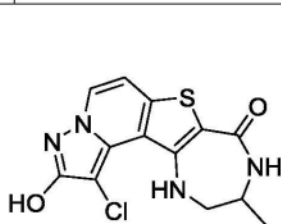
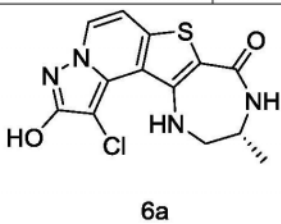
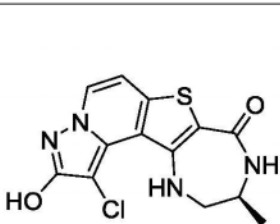
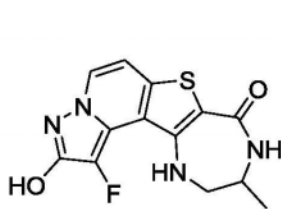
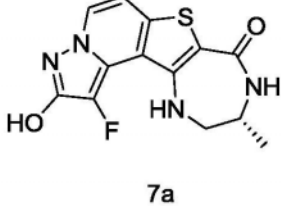
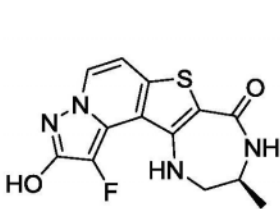
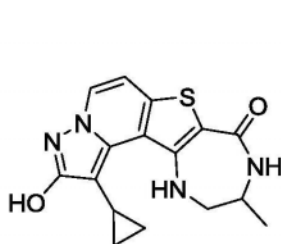
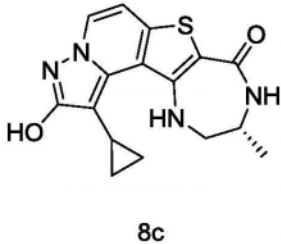
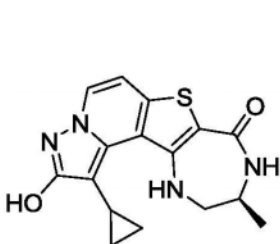
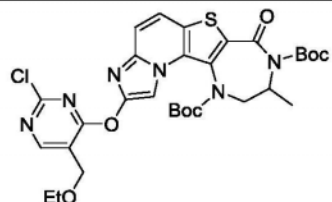
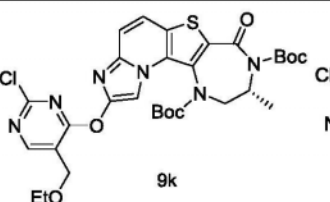
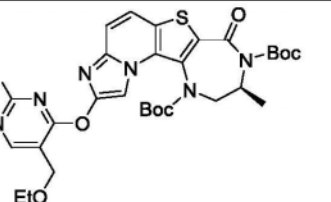
[0094]	编号	化合物结构	命名
--------	----	-------	----

[0095]

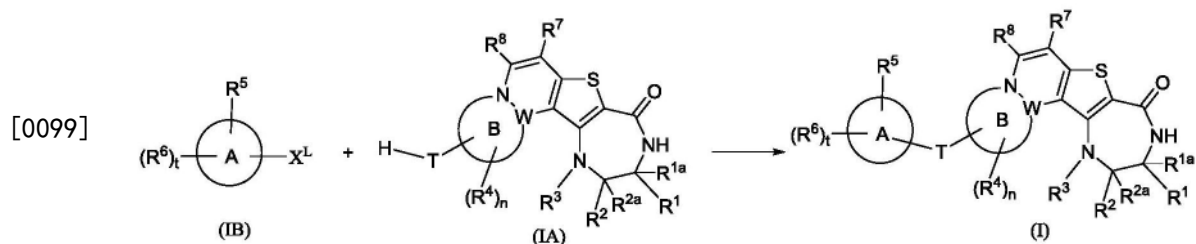
		2-(苄氧基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8 <i>H</i> -吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩[3,2- <i>e</i>][1,4]二氮杂卓-8-酮
1i		(<i>R</i>)-2-(苄氧基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8 <i>H</i> -吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩[3,2- <i>e</i>][1,4]二氮杂卓-8-酮 1i
		(<i>S</i>)-2-(苄氧基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8 <i>H</i> -吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩[3,2- <i>e</i>][1,4]二氮杂卓-8-酮
		2-羟基-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8 <i>H</i> -吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩[3,2- <i>e</i>][1,4]二氮杂卓-8-酮
1j		(<i>R</i>)-2-羟基-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8 <i>H</i> -吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩[3,2- <i>e</i>][1,4]二氮杂卓-8-酮 1j
		(<i>S</i>)-2-羟基-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8 <i>H</i> -吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩[3,2- <i>e</i>][1,4]二氮杂卓-8-酮
		(<i>R</i>)-2-(苄氧基)-1,10-二甲基-9,10,11,12-四氢-8 <i>H</i> -吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2- <i>e</i>][1,4]二氮杂卓-8-酮 2f
		

[0096]

		2-羟基-1,10-二甲基-9,10,11,12-四氢-8 <i>H</i> -吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩[3,2- <i>e</i>][1,4]二氮杂卓-8-酮
		(<i>R</i>)-2-羟基-1,10-二甲基-9,10,11,12-四氢-8 <i>H</i> -吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩[3,2- <i>e</i>][1,4]二氮杂卓-8-酮 2g
		(<i>S</i>)-2-羟基-1,10-二甲基-9,10,11,12-四氢-8 <i>H</i> -吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩[3,2- <i>e</i>][1,4]二氮杂卓-8-酮
		2-氨基-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8 <i>H</i> -吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩[3,2- <i>e</i>][1,4]二氮杂卓-8-酮
		(<i>R</i>)-2-氨基-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8 <i>H</i> -吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩[3,2- <i>e</i>][1,4]二氮杂卓-8-酮
		(<i>S</i>)-2-氨基-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8 <i>H</i> -吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩[3,2- <i>e</i>][1,4]二氮杂卓-8-酮
		(<i>R</i>)-2-(苄氧基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8 <i>H</i> -[1,2,4]三氮唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2- <i>e</i>][1,4]二氮杂卓-8-酮 4g
		
		2-羟基-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8 <i>H</i> -[1,2,4]三唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩[3,2- <i>e</i>][1,4]二氮杂卓

		卓-8-酮
	 4h	(<i>R</i>)-2-羟基-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8 <i>H</i> -[1,2,4]三唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩[3,2- <i>e</i>][1,4]二氮杂卓-8-酮 4h
		(<i>S</i>)-2-羟基-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8 <i>H</i> -[1,2,4]三唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩[3,2- <i>e</i>][1,4]二氮杂卓-8-酮
	  6a	
	  7a	
	  8c	
	  9k	

[0098] 本公开的另一方面涉及一种制备通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



[0100] 通式 (IA) 所示的化合物或其盐与通式 (IB) 所示的化合物或其盐发生亲核取代反

应,得到通式 (I) 的化合物或其可药用的盐;

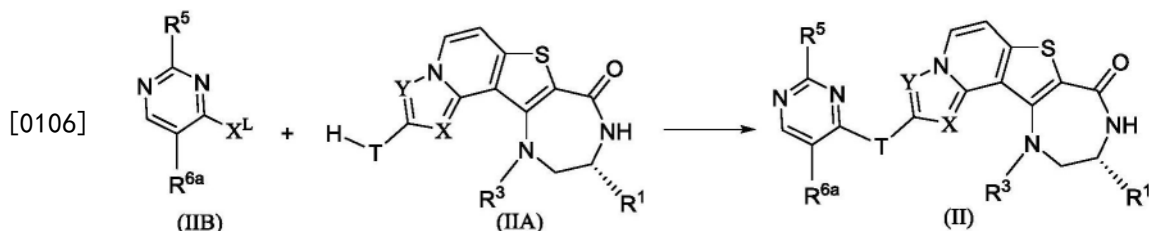
[0101] 其中:

[0102] X^L 为离去基团,优选为卤素,更优选为Cl;

[0103] T为O或 NR^A ;

[0104] 环A、环B、 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^A 、W、n和t如通式 (I) 中所定义。

[0105] 本公开的另一方面涉及一种制备通式 (II) 所示的化合物或其可药用的盐的方法,该方法包括:



[0107] 通式 (IIA) 所示的化合物或其盐与通式 (IIB) 所示的化合物或其盐发生亲核取代反应,得到通式 (II) 所示的化合物或其可药用的盐;

[0108] 其中:

[0109] X^L 为离去基团,优选为卤素,更优选为Cl;

[0110] T为O或 NR^A ;

[0111] X、Y、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^{6a} 和 R^A 如通式 (II) 中所定义。

[0112] 本公开的另一方面涉及一种药物组合物,所述药物组合物含有本公开通式 (I) 或通式 (II) 以及表A所示的化合物或其可药用的盐,以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0113] 本公开进一步涉及通式 (I) 或通式 (II) 以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物在制备MK2抑制剂中的用途。

[0114] 本公开进一步涉及通式 (I) 或通式 (II) 以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防由MK2介导的疾病或病症的药物中的用途。

[0115] 本公开进一步涉及通式 (I) 或通式 (II) 以及表A所示的化合物或其可药用的盐或包括其的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防自体免疫病症、慢性或急性炎症性病症、自体炎症性病症、纤维化病症、代谢病症、赘瘤形成和心脏血管或脑血管病症的药物中的用途。

[0116] 本公开进一步涉及一种抑制MK2的方法,其包括给予所需患者通式 (I) 或通式 (II) 以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物。

[0117] 本公开进一步涉及一种治疗和/或预防由MK2介导的疾病或病症的方法,其包括给予所需患者抑制有效量的通式 (I) 或通式 (II) 以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物。

[0118] 本公开进一步涉及一种治疗和/或预防自体免疫病症、慢性或急性炎症性病症、自体炎症性病症、纤维化病症、代谢病症、赘瘤形成和心脏血管或脑血管病症的方法,其包括给予所需患者通式 (I) 或通式 (II) 以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物。

[0119] 本公开进一步涉及一种通式 (I) 或通式 (II) 以及表A所示的化合物或其可药用的

盐、或包括其的药物组合物,其用作药物。

[0120] 本公开进一步涉及一种通式 (I) 或通式 (II) 以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物,其用作MK2抑制剂。

[0121] 本公开进一步涉及一种通式 (I) 或通式 (II) 以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物,其用于治疗 and/或预防由MK2介导的疾病或病症。

[0122] 本公开进一步涉及一种通式 (I) 或通式 (II) 以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物,其用作治疗和/或预防自体免疫病症、慢性或急性炎症性病症、自体炎症性病症、纤维化病症、代谢病症、赘瘤形成和心脏血管或脑血管病症的药物。

[0123] 本公开进一步涉及一种通式 (I) 或通式 (II) 以及表A所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物,其用于治疗 and/或预防自体免疫病症、慢性或急性炎症性病症、自体炎症性病症、纤维化病症、代谢病症、赘瘤形成和心脏血管或脑血管病症。

[0124] 优选地,本公开所述的由MK2介导的疾病或病症选自自体免疫病症、慢性或急性炎症性病症、自体炎症性病症、纤维化病症、代谢病症、赘瘤形成和心脏血管或脑血管病症。

[0125] 优选地,本公开所述的由MK2介导的疾病或病症选自自体免疫病症、慢性或急性炎症性病症和自体炎症性病症。

[0126] 优选地,本公开所述的由MK2介导的疾病或病症为纤维化病症。

[0127] 优选地,本公开所述的由MK2介导的疾病或病症为代谢病症。

[0128] 优选地,本公开所述的由MK2介导的疾病或病症为赘瘤形成。

[0129] 优选地,本公开所述的由MK2介导的疾病或病症为心脏血管或脑血管病症。

[0130] 本公开所述的自体免疫病症、慢性或急性炎症性病症和自体炎症性病症优选选自选自炎症性肠道疾病、溃疡性结肠炎、银屑病、克罗恩病 (CD)、多发性硬化、牛皮癣、关节炎、强直性脊柱炎 (又叫僵直性脊椎炎)、哮喘、慢性阻塞性肺病 (COPD)、隐热蛋白相关周期性综合症、穆克尔-韦尔斯综合症 (Muckle-Wells syndrome)、家族性冷因性自体炎症性综合症、新生儿发作多系统炎症疾病、TNF受体相关周期性综合症、急性和慢性胰腺炎、动脉粥样硬化、痛风、纤维化病症、肝纤维化、特发性肺部纤维化、肾病、类肉瘤病、硬皮病、全身性过敏反应、糖尿病 (1型糖尿病、2型糖尿病)、糖尿病性视网膜病变、斯蒂尔氏病 (Still's disease)、类肉瘤病、肺部炎症、急性呼吸窘迫综合症、湿性和干性年龄相关的黄斑变性、自体免疫性溶血性综合症、自体免疫性和炎症性肝炎、自体免疫性神经病、自体免疫性卵巢衰竭、自体免疫性睾丸炎、自体免疫性血小板减少、硅酮植入物相关自体免疫疾病、休格连氏综合症 (Sjogren's syndrome)、家族性地中海热、全身性红斑性狼疮症、颞动脉炎、高安氏 (Takayasu's) 动脉炎和巨细胞动脉炎、白塞氏病 (Behcet's disease)、韦格纳氏肉芽肿病 (Wegener's granulomatosis)、白斑病、自体免疫疾病的继发血液表达、贫血、药物诱导的自体免疫、桥本氏甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis)、脉管炎综合症、垂体炎、特发性血小板性紫癜、金属诱导的自体免疫、重症肌无力、天疱疮、自体免疫性聋、梅尼尔氏疾病 (Meniere's disease)、古德巴士德氏综合症 (Goodpasture's syndrome)、格雷夫斯氏病 (Graves' disease)、HW相关自体免疫性综合症、格林-巴利疾病 (Gullain-Barre disease)、阿狄森氏病 (Addison's disease)、抗磷脂综合症、异位性皮肤炎、乳糜泻、库欣氏综合症 (Cushing's syndrome)、皮肌炎、特发性肾上腺萎缩、特发性血小板减少、川崎氏综合症 (Kawasaki syndrome)、兰伯特-伊顿综合症 (Lambert-Eaton Syndrome)、恶性贫血、花粉

病、结节性多动脉炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、雷劳德氏病(Raynaud's)、莱特尔氏综合症(Reiter's Syndrome)、复发性多软骨炎、施密特氏综合症(Schmidt's syndrome)、甲状腺毒症、败血症、败血性休克、内毒素性休克、外毒素诱导的毒素性休克、革兰氏阴性败血症(gram negative sepsis)、毒素性休克综合症、丝球体肾炎、腹膜炎、间质性膀胱炎、氧过多诱导的炎症、移植物抗宿主反应、移植物抗宿主疾病、同种移植排斥反应、急性同种异体移植排斥反应、慢性同种异体移植排斥反应、早期移植排斥反应、急性同种异体移植排斥反应、再灌注损伤、疼痛(优选急性疼痛、慢性疼痛、神经痛、肌肉纤维疼痛)、慢性感染、脑膜炎、脑炎、心肌炎、齿龈炎、手术后创伤、组织损伤、创伤性脑损伤、小肠结肠炎、鼻窦炎、葡萄膜炎、眼炎、视神经炎、胃溃疡、食道炎、腹膜炎、齿根骨膜炎、皮炎、胃炎、肌炎、多肌痛、肺炎和支气管炎；更优选选自炎症性肠道疾病、溃疡性结肠炎、银屑病、克罗恩病(CD)、多发性硬化、牛皮癣、关节炎、强直性脊柱炎(又叫僵直性脊椎炎)、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、隐热蛋白相关周期性综合症、穆克尔-韦尔斯综合症(Muckle-Wells syndrome)、家族性冷因性自体炎症性综合症、新生儿发作多系统炎症疾病、TNF受体相关周期性综合症、急性和慢性胰腺炎、动脉粥样硬化、痛风、急性呼吸窘迫综合症、自体免疫性溶血性综合症、自体免疫性和炎症性肝炎、自体免疫性神经病、自体免疫性卵巢衰竭、自体免疫性睾丸炎、自体免疫性血小板减少、全身性红斑性狼疮症、脉管炎综合症、垂体炎、特发性血小板性紫癜、天疱疮、自体免疫性聋、脑膜炎、心肌炎、齿龈炎、小肠结肠炎、鼻窦炎、葡萄膜炎、眼炎、视神经炎、胃溃疡、食道炎、腹膜炎、齿根骨膜炎、皮炎、胃炎、肌炎和支气管炎。

[0131] 上述关节炎优选选自类风湿性关节炎(RA)、骨关节炎、幼年期关节炎、牛皮癣性关节炎、反应性关节炎和脊柱关节炎。

[0132] 本公开所述的纤维化病症优选选自全身性硬化症/硬皮病、狼疮肾炎、结缔组织疾病、伤口愈合、手术疤痕、脊髓损伤、CNS疤痕、急性肺损伤、肺纤维化、特发性肺部纤维化、囊肿性纤维化、慢性阻塞性肺病、成人呼吸窘迫综合症、急性肺损伤、药物诱导的肺损伤、丝球体肾炎、慢性肾病、糖尿病性肾病、高血压诱导的肾病、消化道或胃肠道纤维化、肾纤维化、肝或胆纤维化、肝纤维化、非酒精性脂肪变性肝炎、C型肝炎、肝细胞癌、肝硬化、原发性胆汁性肝硬化、由脂肪肝病引起的肝硬化、由酒精性脂肪肝病引起的肝硬化、由非酒精性脂肪变性/非酒精性脂肪肝病引起的肝硬化、辐射诱导的纤维化、头部和颈部纤维化、胃肠道纤维化、肺纤维化、原发性硬化性胆管炎、再狭窄、心脏纤维化、心内膜心肌纤维化、心房纤维化、眼科疤痕、纤维硬化、纤维化癌症、类纤维瘤、纤维瘤、纤维腺瘤、纤维肉瘤、移植动脉病、瘢痕瘤、纵隔纤维化、骨髓纤维化、腹膜后纤维化、进行性大规模纤维化和肾源性全身性纤维化。

[0133] 本公开所述的代谢病症优选选自肥胖症、类固醇抗性、葡萄糖不耐和代谢综合症。

[0134] 本公开所述的赘瘤形成优选选自血管生成病症、多发性骨髓瘤、白血病、急性淋巴球性白血病、急性和慢性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病、急性淋巴母细胞白血病、前髓细胞性白血病、淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、毛状细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、肥大细胞肿瘤、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏病、骨髓发育不良综合症、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、星形细胞瘤、神经母细胞瘤、神经胶瘤、神经鞘瘤、黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、甲

状腺滤泡癌、卡堡氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma)、黑素瘤、畸胎瘤、横纹肌肉瘤、转移性和骨骼病症、骨骼、口腔/咽喉、食道、喉、胃、肠、结肠、直肠、肺、肝、胰腺、神经、大脑、头颈、咽喉、卵巢、子宫、前列腺、睪丸、膀胱、肾脏、乳房、胆囊、子宫颈、甲状腺、前列腺和皮肤的癌症、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、神经胶质瘤和多形性胶质母细胞瘤。

[0135] 本公开所述的是心脏血管或脑血管病症优选选自动脉粥样硬化、动脉粥样硬化性冠状动脉的再狭窄、急性冠状动脉综合症、心肌梗塞、心肌同种异体移植血管病变、中风、伴有炎症性或凋亡性组分的中枢神经系统病症、阿兹海默氏症 (Alzheimer's disease)、帕金森氏病 (Parkinson's disease)、亨廷顿氏病 (Huntington's disease)、肌肉萎缩性侧索硬化、脊髓损伤、神经元局部缺血和周边神经病。

[0136] 可将活性化合物制成适合于通过任何适当途径给药的形式,通过常规方法使用一种或多种药学上可接受的载体来配制本公开的组合物。因此,本公开的活性化合物可以配制成用于口服给药、注射(例如静脉内、肌肉内或皮下)给药,吸入或吹入给药的各种剂型。本公开的化合物也可以配制成片剂、硬或软胶囊、水性或油性混悬液、乳剂、注射液、可分散性粉末或颗粒、栓剂、锭剂或糖浆等剂型。

[0137] 作为一般性指导,活性化合物优选是以单位剂量的方式,或者是以患者可以以单剂自我给药的方式。本公开化合物或组合物的单位剂量的表达方式可以是片剂、胶囊、扁囊剂、瓶装药水、药粉、颗粒剂、锭剂、栓剂、再生药粉或液体制剂。合适的单位剂量可以是0.1~1000mg。

[0138] 本公开的药物组合物除活性化合物外,可含有一种或多种辅料,所述辅料选自以下成分:填充剂(稀释剂)、粘合剂、润湿剂、崩解剂或赋形剂等。根据给药方法的不同,组合物可含有0.1至99重量%的活性化合物。

[0139] 片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂、造粒剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收,因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。

[0140] 也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂或其中活性成分与水溶性载体或油溶媒混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

[0141] 水混悬液含有活性物质和用于混合的适宜制备水悬浮液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂、分散剂或湿润剂。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂。

[0142] 油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油,或矿物油配制而成。油悬浮液可含有增稠剂。可加入上述的甜味剂和矫味剂,以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂保存这些组合物。

[0143] 本公开的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油,或矿物油或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂,乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧化剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧化剂。

[0144] 本公开的药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳可通过局部大量注射,将注射液或微乳注入患者的血流中。或者,最好按可

保持本公开化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度,可使用连续静脉内递药装置。这种装置的实例是Deltec CADD-PLUS.TM.5400型静脉注射泵。

[0145] 本公开的药物组合物可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术,用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液。此外,可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的,可使用任何调和固定油。此外,脂肪酸也可以制备注射剂。

[0146] 可按用于直肠给药的栓剂形式给予本公开化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体,因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。

[0147] 可通过加入水来制备水混悬的可分散粉末和颗粒给予本公开化合物。可通过将活性成分与分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂混合来制备这些药物组合物。

[0148] 如本领域技术人员所熟知的,药物的给药剂量依赖于多种因素,包括但并非限定于以下因素:所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合、疾病的严重性等;另外,最佳的治疗方式如治疗的模式、化合物的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

[0149] 术语说明

[0150] 除非有相反陈述,在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

[0151] 术语“烷基”指饱和的直链或带有支链的脂肪族烃基,其具有1至20个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个)碳原子(即 C_{1-20} 烷基)。所述烷基优选具有1至12个碳原子的烷基(即 C_{1-12} 烷基),更优选具有1至6个碳原子的烷基(即 C_{1-6} 烷基)。非限制性的实例包括:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基,及其各种支链异构体等。烷基可以是取代的或非取代的,当被取代时,其可以在任何可使用的连接点被取代,取代基优选选自D原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

[0152] 术语“亚烷基”指二价烷基,其中烷基如上所定义,其具有1至20个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个)碳原子(即 C_{1-20} 亚烷基)。所述亚烷基优选具有1至12个碳原子的亚烷基(即 C_{1-12} 亚烷基),更优选具有1至6个碳原子的亚烷基(即 C_{1-6} 亚烷基)。非限制性的实例包括: $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、-

$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 等。亚烷基可以是取代的或非取代的,当被取代时,其可以在任何可使用的连接点被取代,取代基优选选自D原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

[0153] 术语“烯基”指分子中含有至少一个碳碳双键的烷基,其中烷基的定义如上所述,其具有2至12个(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个)碳原子(即 C_{2-12} 烯基)。所述烯基优选具有2至6个碳原子的烯基(即 C_{2-6} 烯基)。非限制性的实例包括:乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的,当被取代时,其可以在任何可使用的连接点被取代,取代基优选选自D原子、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

[0154] 术语“炔基”指分子中含有至少一个碳碳三键的烷基,其中烷基的定义如上所述,其具有2至12个(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个)碳原子(即 C_{2-12} 炔基)。所述炔基优选具有2至6个碳原子的炔基(即 C_{2-6} 炔基)。非限制性的实例包括:乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。炔基可以是取代的或非取代的,当被取代时,其可以在任何可使用的连接点被取代,取代基优选选自D原子、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

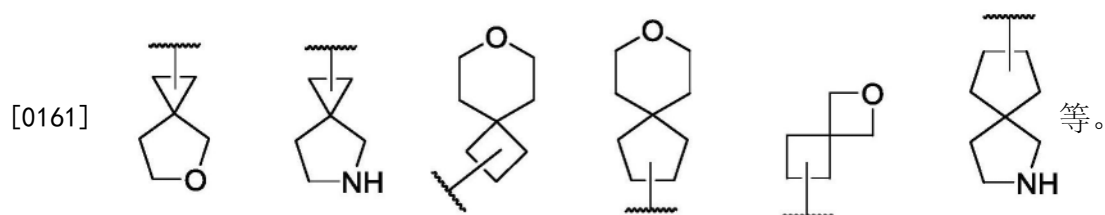
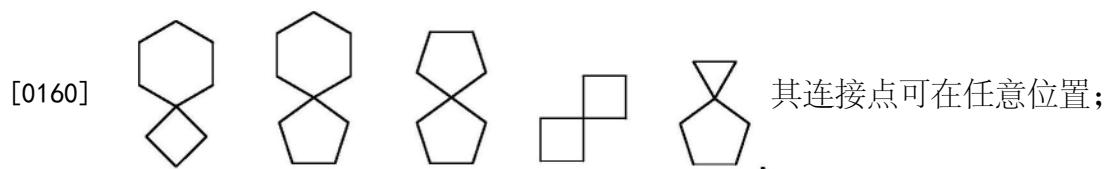
[0155] 术语“烷氧基”指 $-O-$ (烷基),其中烷基的定义如上所述。非限制性的实例包括:甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基等。烷氧基可以是取代的或非取代的,当被取代时,其可以在任何可使用的连接点被取代,取代基优选选自D原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

[0156] 术语“环烷基”指饱和或部分不饱和的单环全碳环(即单环环烷基)或多环系统(即多环环烷基),其具有3至20个(例如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个)环原子(即3至20元环烷基)。所述环烷基优选具有3至12个环原子的环烷基(即3至12元环烷基),更优选具有3至8个环原子的环烷基(即3至8元环烷基),最优选具有3至6个环原子的环烷基(即3至6元环烷基)或具有4至7个环原子的环烷基(即4至7元环烷基)。

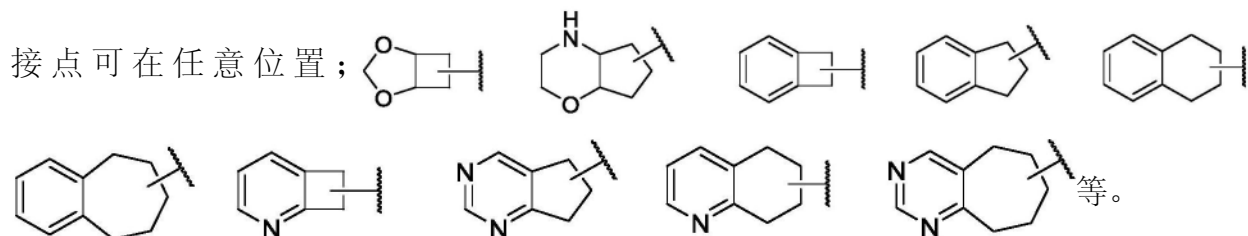
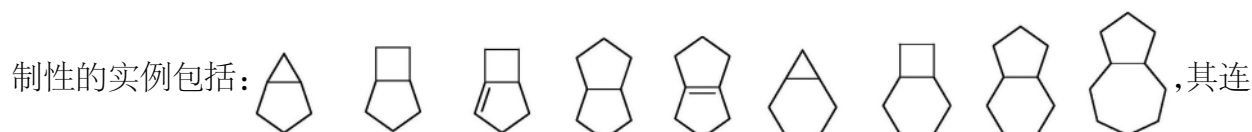
[0157] 所述的单环环烷基,非限制性的实例包括:环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基和环辛基等。

[0158] 所述的多环环烷基包括:螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基。

[0159] 术语“螺环烷基”指环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环系统,其环内可以含有一个或多个双键,或其环内可以含有一个或多个选自氮、氧和硫的杂原子(所述的氮可任选被氧化,即形成氮氧化物;所述的硫可任选被氧化,即形成亚砷或砷,但不包括 $-O-O-$ 、 $-O-S-$ 或 $-S-S-$),条件是至少含有一个全碳环且连接点在该全碳环上,其具有5至20个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个)环原子(即5至20元螺环烷基)。所述螺环烷基优选具有6至14个环原子的螺环烷基(即6至14元螺环烷基),更优选具有7至10个环原子的螺环烷基(即7至10元螺环烷基)。所述螺环烷基包括单螺环烷基和多螺环烷基(如双螺环烷基等),优选单螺环烷基或双螺环烷基,更优选3元/4元、3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/3元、5元/4元、5元/5元、5元/6元、5元/7元、6元/3元、6元/4元、6元/5元、6元/6元、6元/7元、7元/5元或7元/6元单螺环烷基。非限制性的实例包括:



[0162] 术语“稠环烷基”指环之间共享毗邻的两个碳原子的多环系统,其为单环环烷基与一个或多个单环环烷基稠合,或者单环环烷基与杂环基、芳基或杂芳基中的一个或多个稠合,其中连接点在单环环烷基上,其环内可以含有一个或多个双键,且具有5至20个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个)环原子(即5至20元稠环烷基)。所述稠环烷基优选具有6至14个环原子的稠环烷基(即6至14元稠环烷基),更优选具有7至10个环原子的稠环烷基(即7至10元稠环烷基)。所述稠环烷基包括双环稠环烷基和多环稠环烷基(如三环稠环烷基、四环稠环烷基等),优选双环稠环烷基或三环稠环烷基,更优选3元/4元、3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/3元、5元/4元、5元/5元、5元/6元、5元/7元、6元/3元、6元/4元、6元/5元、6元/6元、6元/7元、7元/5元或7元/6元双环稠环烷基。非限



[0163] 术语“桥环烷基”指环之间共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环系统,其环内可以含有一个或多个双键,且具有5至20个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个)碳原子(即5至20元桥环烷基)。所述桥环烷基优选具有6至14个碳原子的桥环烷基(即6至14元桥环烷基),更优选具有7至10个碳原子的桥环烷基(即7至10元桥环烷基)。所述桥环烷基包括双环桥环烷基和多环桥环烷基(如三环桥环烷基、四环桥环烷基等),优选双环桥环烷基或三环桥环烷基。非限制性的实例包括:



[0164] 环烷基可以是取代的或非取代的,当被取代时,其可以在任何可使用的连接点被取代,取代基优选选自D原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氧代基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或

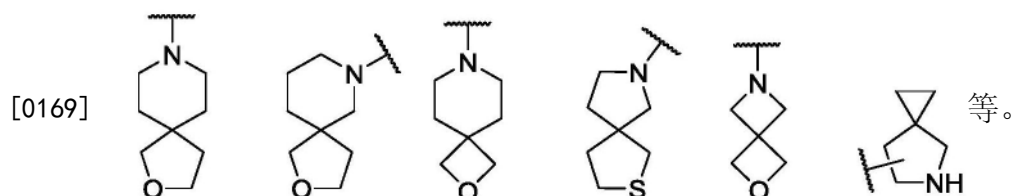
多个。

[0165] 术语“杂环基”指饱和或部分不饱和的单环杂环(即单环杂环基)或多环杂环系统(即多环杂环基),其环内至少含有一个(例如1、2、3或4个)选自氮、氧和硫的杂原子(所述的氮可任选被氧化,即形成氮氧化物;所述的硫可任选被氧代,即形成亚砷或砷,但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-),且具有3至20个(例如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个)环原子(即3至20元杂环基)。所述杂环基优选具有3至12个环原子的杂环基(即3至12元杂环基);进一步优选具有3至8个环原子的杂环基(即3至8元杂环基);更优选具有3至6个环原子的杂环基(即3至6元杂环基)或具有4至7个环原子的杂环基(即4至7元杂环基)或具有5至8个环原子的杂环基(即5至8元杂环基);最优选具有5或6个环原子的杂环基(即5或6元杂环基)。

[0166] 所述的单环杂环基,非限制性的实例包括:吡咯烷基、四氢吡喃基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基和高哌嗪基等。

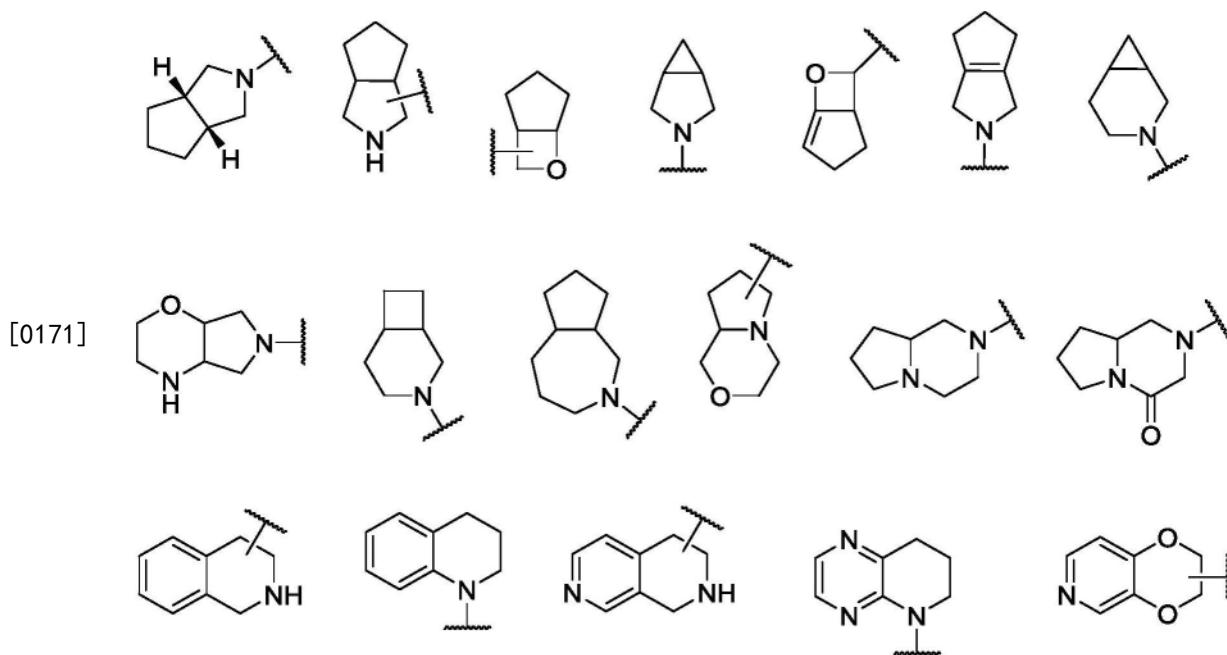
[0167] 所述的多环杂环基包括螺杂环基、稠杂环基和桥杂环基。

[0168] 术语“螺杂环基”指环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环系统,其环内可以含有一个或多个双键,且其环内至少含有一个(例如1、2、3或4个)选自氮、氧和硫的杂原子(所述的氮可任选被氧化,即形成氮氧化物;所述的硫可任选被氧代,即形成亚砷或砷,但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-),条件是至少含有一个单环杂环基且连接点在该单环杂环基上,其具有5至20个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个)环原子(即5至20元螺杂环基)。所述螺杂环基优选具有6至14个环原子的螺杂环基(即6至14元螺杂环基),更优选具有7至10个环原子的螺杂环基(即7至10元螺杂环基)。所述螺杂环基包括单螺杂环基和多螺杂环基(如双螺杂环基等),优选单螺杂环基或双螺杂环基,更优选3元/4元、3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/3元、5元/4元、5元/5元、5元/6元、5元/7元、6元/3元、6元/4元、6元/5元、6元/6元、6元/7元、7元/5元或7元/6元单螺杂环基。非限制性的实例包括:



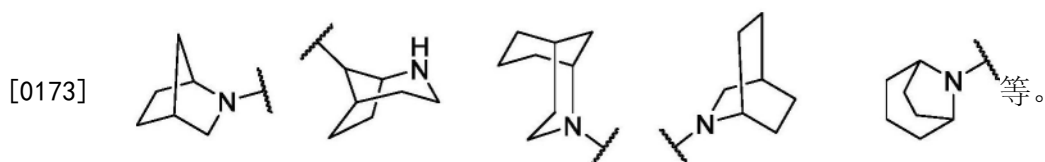
[0170] 术语“稠杂环基”指环之间共享毗邻的两个原子的多环杂环系统,其环内可以含有一个或多个双键,且其环内至少含有一个(例如1、2、3或4个)选自氮、氧和硫的杂原子(所述的氮可任选被氧化,即形成氮氧化物;所述的硫可任选被氧代,即形成亚砷或砷,但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-),其为单环杂环基与一个或多个单环杂环基稠合,或者单环杂环基与环烷基、芳基或杂芳基中的一个或多个稠合,其中连接点在单环杂环基上,且具有5至20个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个)环原子(即5至20元稠杂环基)。所述稠杂环基优选具有6至14个环原子的稠杂环基(即6至14元稠杂环基),更优选具有7至10个环原子的稠杂环基(即7至10元稠杂环基)。所述稠杂环基包括双环和多环稠杂环基(如三环稠杂环基、四环稠杂环基等),优选双环稠杂环基或三环稠杂环基,更优选3元/4元、3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/3元、5元/4元、5元/5元、5元/6元、5元/7元、6元/3元、6元/4元、6元/5元、6元/6元、6元/7元、7元/5元或7元/6元双环稠杂环基。非限

制性的实例包括:



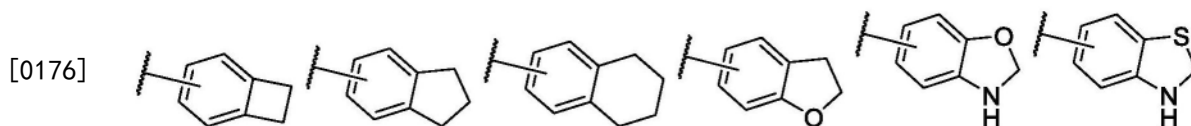
等。

[0172] 术语“桥杂环基”指环之间共用两个不直接连接的原子或多环杂环系统,其环内可以含有一个或多个双键,并且其环内至少含有一个(例如1、2、3或4个)选自氮、氧和硫的杂原子(所述的氮可任选被氧化,即形成氮氧化物;所述的硫可任选被氧化,即形成亚砷或砷,但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-),其具有5至20个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个)环原子(即5至20元桥杂环基)。所述桥杂环基优选具有6至14个环原子的桥杂环基(即6至14元桥杂环基),更优选具有7至10个环原子的桥杂环基(即7至10元桥杂环基)。根据组成环的数目可以分为双环桥杂环基和多环桥杂环基(如三环桥杂环基、四环桥杂环基等),优选双环桥杂环基或三环桥杂环基。非限制性的实例包括:



[0174] 杂环基可以是取代的或非取代的,当被取代时,其可以在任何可使用的连接点被取代,取代基优选选自D原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氧代基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

[0175] 术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的单环全碳芳环(即单环芳基)或多环芳环系统(即多环芳基),其具有6至14个(例如6、7、8、9、10、11、12、13或14个)环原子(即6至14元芳基)。所述芳基优选具有6至10个环原子的芳基(即6至10元芳基)。所述的单环芳基,例如苯基。所述的多环芳基,非限制性的实例包括:萘基、蒽基、菲基等。所述多环芳基还包括苯基与杂环基或环烷基中的一个或多个稠合,或萘基与杂环基或环烷基中的一个或多个稠合,其中连接点在苯基或萘基上,并且在这种情况下,环原子个数继续表示多环芳环系统中的环原子个数,非限制性的实例包括:

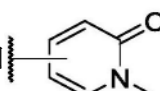


等。

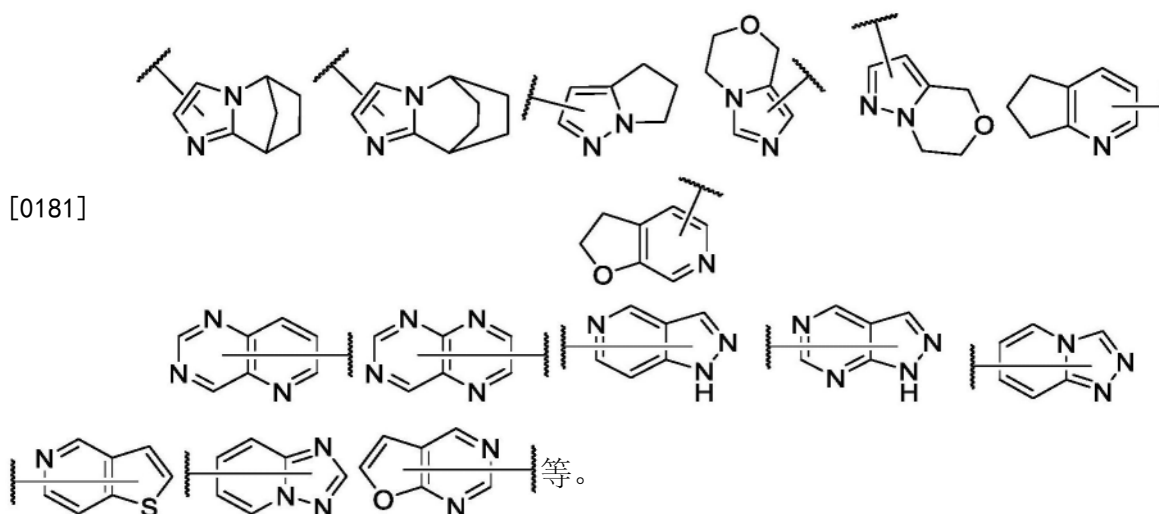
[0177] 芳基可以是取代的或非取代的,当被取代时,其可以在任何可使用的连接点被取代,取代基优选选自D原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氧代基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

[0178] 术语“杂芳基”指具有共轭的 π 电子体系的单环杂芳环(即单环杂芳基)或多环杂芳环系统(即多环杂芳基),其环内至少含有一个(例如1、2、3或4个)选自氮、氧和硫的杂原子(所述的氮可任选被氧化,即形成氮氧化物;所述的硫可任选被氧化,即形成亚砷或砷,但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-),其具有5至14个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个)环原子(即5至14元杂芳基)。所述杂芳基优选具有5至10个环原子的杂芳基(即5至10元杂芳基),更优选具有5或6个环原子的杂芳基(即5或6元杂芳基)。

[0179] 所述的单环杂芳基,非限制性的实例包括:呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、呋咱基、吡咯基、N-

烷基吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、N-烷基吡啶酮(如等)、吡嗪基、哒嗪基等。

[0180] 所述的多环杂芳基,非限制性的实例包括:吡啶基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、酞嗪基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹唑啉基、苯并噻唑基、呋唑基等。所述多环杂芳基还包括单环杂芳基与一个或多个芳基稠合,其中连接点在芳香环上,并且在这种情况下,环原子个数继续表示多环杂芳环系统中的环原子个数。所述多环杂芳基还包括单环杂芳基与环烷基或杂环基中的一个或多个稠合,其中连接点在单环杂芳环上,并且在这种情况下,环原子个数继续表示多环杂芳环系统中的环原子个数。非限制性的实例包括:



[0182] 杂芳基可以是取代的或非取代的,当被取代时,其可以在任何可使用的连接点被取代,取代基优选选自D原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环

[0191] 术语“靶蛋白”是指具有任何生物功能或活性(包括结构、调节、激素、酶促、遗传、免疫、收缩、储存、运输和信号转导)的蛋白质和肽。在一些实施方案中,靶蛋白质包括结构蛋白质、受体、酶、细胞表面蛋白质、与细胞的集成功能相关的蛋白质,包括以下各者中涉及的蛋白质:催化活性、芳香酶活性、运动活性、螺旋酶活性、新陈代谢过程(合成代谢和分解代谢)、抗氧化活性、蛋白水解、生物合成、具有激酶活性的蛋白质、氧化还原酶活性、转移酶活性、水解酶活性、裂解酶活性、异构酶活性、连接酶活性、酶调节因子活性、信号转导因子活性、结构分子活性、结合活性(蛋白质、脂质碳水化合物)、受体活性、细胞运动性、膜融合、细胞通讯、生物过程调节、发育、细胞分化、刺激反应、行为蛋白质、细胞粘附蛋白、细胞死亡中涉及的白质、转运中涉及的蛋白质(包括蛋白质转运活性、核转运、离子转运活性、通道转运活性、载体活性)、通透酶活性、分泌活性、电子转运活性、发病原、伴随蛋白调节因子活性、核酸结合活性、转录调节因子活性、细胞外构造和生物起源活性、转译调节因子活性。所述蛋白质包括来自真核生物和原核生物的蛋白质,所述真核生物和原核生物包括微生物、病毒、真菌和寄生虫以及众多其它者,包括作为药物治疗法标靶的人类、微生物、病毒、真菌和寄生虫,其它动物包括家养动物)、用于测定抗生素的标革巴的微生物和其它抗微生物药和植物和甚至病毒以及众多其它者。

[0192] “离去基团(leaving group)”,或称离去基,在化学反应中从一较大分子中脱离的原子或官能基,是亲核取代反应与消除反应中应用的术语。在亲核取代反应中,被亲核试剂进攻的反应物称为底物(substrate),而从底物分子中带着一对电子断裂出去的原子或原子团称为离去基团。易接受电子、承受负电荷能力强的基团是好的离去基团。当离去基团共轭酸的pKa越小,离去基团越容易从其他分子中脱离。原因是因为当其共轭酸的pKa越小,相应离去基团不需和其他原子结合,以阴离子(或电中性离去基团)的形式存在的趋势也就增强。常见的离去基团包括但不限于卤素、-OTs或-OH。

[0193] 术语“烷氧基烷基”指烷基被一个或多个烷氧基取代,其中烷基和烷氧基如上所定义。非限制性的实例包括: $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{OtBu}$ 。

[0194] 术语“烷氧基烷氧基”指烷氧基被一个或多个烷氧基取代,其中烷氧基如上所定义。非限制性的实例包括: $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 和 $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ 。

[0195] 术语“环烷基烷基”指烷基被一个或多个环烷基取代,其中烷基和环烷基如上所定义。

[0196] 术语“杂环基烷基”指烷基被一个或多个杂环基取代,其中烷基和杂环基如上所定义。

[0197] 术语“芳基烷基”指烷基被一个或多个芳基取代,其中烷基和芳基如上所定义。

[0198] 术语“杂芳基烷基”指烷基被一个或多个杂芳基取代,其中烷基和杂芳基如上所定义。

[0199] 术语“杂环基氧基”指杂环基-0-,其中杂环基如上所定义。

[0200] 术语“环烷基氧基”指环烷基-0-,其中环烷基如上所定义。

[0201] 术语“芳基氧基”指芳基-0-,其中芳基如上所定义。

[0202] 术语“杂芳基氧基”指杂芳基-0-,其中杂芳基如上所定义。

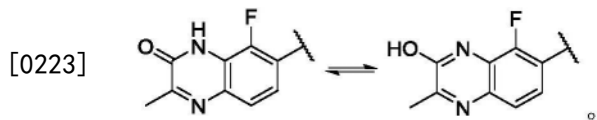
[0203] 术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代,其中烷基如上所定义。

[0204] 术语“卤代烷氧基”指烷氧基被一个或多个卤素取代,其中烷氧基如上所定义。

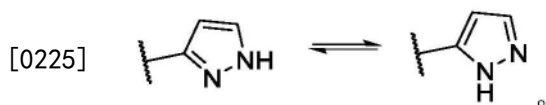
- [0205] 术语“氘代烷基”指烷基被一个或多个氘原子取代,其中烷基如上所定义。
- [0206] 术语“氘代烷氧基”指烷氧基被一个或多个氘原子取代,其中烷氧基如上所定义。
- [0207] 术语“羟烷基”指烷基被一个或多个羟基取代,其中烷基如上所定义。
- [0208] 术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。
- [0209] 术语“羟基”指-OH。
- [0210] 术语“氨基”指-NH₂。
- [0211] 术语“氰基”指-CN。
- [0212] 术语“硝基”指-NO₂。
- [0213] 术语“氧代”或“氧代基”指“=O”。
- [0214] 术语“羰基”指C=O。
- [0215] 术语“羧基”指-C(O)OH。
- [0216] 术语“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)、-C(O)O(环烷基)、(烷基)C(O)O-或(环烷基)C(O)O-,其中烷基和环烷基如上所定义。
- [0217] 在一些实施方案中,所述的药物组合物的单位剂量为0.001mg-1000mg。
- [0218] 在某些实施方案中,基于组合物的总重量,所述的药物组合物含有0.01-99.99%的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。在某些实施方案中,所述的药物组合物含有0.1-99.9%的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。在某些实施方案中,所述的药物组合物含有0.5%-99.5%的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。在某些实施方案中,所述的药物组合物含有1%-99%的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。在某些实施方案中,所述的药物组合物含有2%-98%的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。
- [0219] 在某些实施方案中,基于组合物的总重量,所述的药物组合物含有0.01%-99.99%的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,所述的药物组合物含有0.1%-99.9%的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,所述的药物组合物含有0.5%-99.5%的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,所述的药物组合物含有1%-99%的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,所述的药物组合物含有2%-98%的药学上可接受的赋形剂。
- [0220] 本公开化合物可以存在特定的立体异构体形式。术语“立体异构体”是指结构相同但原子在空间中的排列不同的异构体。其包括顺式和反式(或Z和E)异构体、(-) -和(+) -异构体、(R) -和(S) -对映异构体、非对映异构体、(D) -和(L) -异构体、互变异构体、阻转异构体、构象异构体及其混合物(如外消旋体、非对映异构体的混合物)。本公开化合物中的取代基可以存在另外的不对称原子。所有这些立体异构体以及它们的混合物,均包括在本公开的范围内。可以通过手性合成、手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(-) -和(+) -异构体、(R) -和(S) -对映异构体以及(D) -和(L) -异构体。本公开某化合物的一种异构体,可以通过不对称合成或者手性助剂来制备,或者,当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时,与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐,然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分,得到纯的异构体。此外,对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过色谱法完成。
- [0221] 本公开所述化合物的化学结构中,键“ $\diagup$ ”表示未指定构型,即如果化学结构中

存在手性异构体,键“/”可以为“”或“”,或者同时包含“”和“”两种构型。对于所有的碳-碳双键,即使仅命名了一个构型,Z型和E型均包括在内。

[0222] 本公开的化合物可以以不同的互变异构体形式存在,并且所有这样的形式包含在本公开的范围之内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指平衡存在并且容易从一种异构形式转化为另一种异构形式的结构异构体。其包括所有可能的互变异构体,即以单一异构体的形式或以所述互变异构体的任意比例的混合物的形式存在。非限制性的实例包括:酮-烯醇、亚胺-烯胺、内酰胺-内酰亚胺等。内酰胺-内酰亚胺的平衡实例如下所示:



[0224] 如当提及吡唑基时,应理解为包括如下两种结构中的任何一种或两种互变异构体的混合物:



[0226] 所有的互变异构形式在本公开的范围之内,且化合物的命名不排除任何互变异构体。

[0227] 本公开的化合物包括其化合物的所有合适的同位素衍生物。术语“同位素衍生物”是指至少一个原子被具有相同原子序数但原子质量不同的原子替代的化合物。可引入到本公开化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘等的稳定和放射性的同位素,例如分别为 ^2H (氘,D)、 ^3H (氚,T)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I 和 ^{131}I 等,优选氘。

[0228] 相比于未氘代药物,氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本公开的化合物的所有同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本公开的范围之内。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换,其中氘的替换可以是部分或完全的,部分氘的替换是指至少一个氢被至少一个氘替换。

[0229] 本公开的化合物,当其一个位置被特别地指定为“氘”或“D”时,该位置应理解为氘的丰度比氘的天然丰度(其为0.015%)大至少1000倍(即至少15%的氘掺入)。在一些实施方案中,每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少1000倍(即至少15%的氘掺入)。在一些实施方案中,每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少2000倍(即至少30%的氘掺入)。在一些实施方案中,每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少3000倍(即至少45%的氘掺入)。在一些实施方案中,每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少3340倍(即至少50.1%的氘掺入)。在一些实施方案中,每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少3500倍(即至少52.5%的氘掺入)。在一些实施方案中,每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少4000倍(即至少60%的氘掺入)。在一些实施方案中,每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少4500倍(即至少67.5%的氘掺入)。在一些实施方案中,每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少5000倍(即至少75%的氘掺入)。在一些实施方案中,每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少5500倍(即至少82.5%的氘掺入)。在一些实施方

案中,每个被指定的氙原子的氙的丰度比氙的天然丰度大至少6000倍(即至少90%的氙掺入)。在一些实施方案中,每个被指定的氙原子的氙的丰度比氙的天然丰度大至少6333.3倍(即至少95%的氙掺入)。在一些实施方案中,每个被指定的氙原子的氙的丰度比氙的天然丰度大至少6466.7倍(即至少97%的氙掺入)。在一些实施方案中,每个被指定的氙原子的氙的丰度比氙的天然丰度大至少6600倍(即至少99%的氙掺入)。在一些实施方案中,每个被指定的氙原子的氙的丰度比氙的天然丰度大至少6633.3倍(即至少99.5%的氙掺入)。

[0230] “任选地”或“任选”是指随后所描述的事件或环境可以但不必然发生,其包括该事件或环境发生或不发生两种情形。例如“任选地(任选)被卤素或者氰基取代的烷基”包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素和氰基取代的情形。

[0231] “取代”或“取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选1~6个,更优选1~3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下(通过实验或理论)确定可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和键的碳原子(如烯)结合时可能是不稳定的。

[0232] “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其可药用的盐与其他化学组分的混合物,以及其他组分例如药学上可接受的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

[0233] “可药用的盐”是指本公开化合物的盐,可选自无机盐或有机盐。这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性,且具有应有的生物活性。可以在化合物的最终分离和纯化过程中,或通过使合适的基团与合适的碱或酸反应来单独制备。通常用于形成药学上可接受的盐的碱包括无机碱,例如氢氧化钠和氢氧化钾,以及有机碱,例如氨。通常用于形成药学上可接受的盐的酸包括无机酸以及有机酸。

[0234] 本文所用的术语“药学上可接受的”是指这些化合物、材料、组合物和/或剂型,在合理的医学判断范围内,适用于与患者组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症,具有合理的获益/风险比,并且对预期的用途是有效。

[0235] 本文所使用的,单数形式的“一个”、“一种”和“该”包括复数引用,反之亦然,除非上下文另外明确指出。

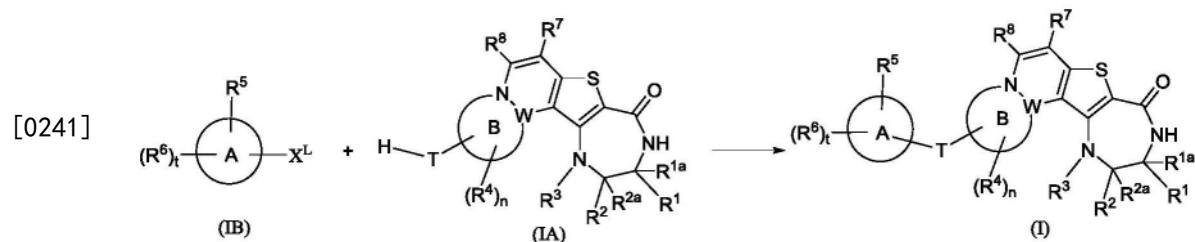
[0236] 当将术语“约”应用于诸如pH、浓度、温度等参数时,表明该参数可以变化 $\pm 10\%$,并且有时更优选地在 $\pm 5\%$ 之内。如本领域技术人员将理解的,当参数不是关键时,通常仅出于说明目的给出数字,而不是限制。

[0237] 本公开化合物的合成方法

[0238] 为了完成本公开的目的,本公开采用如下技术方案:

[0239] 方案一

[0240] 本公开通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法,该方法包括以下步骤:



[0242] 通式(IA)所示的化合物或其盐与通式(IB)所示的化合物或其盐在碱性条件下发

生亲核取代反应,得到通式 (I) 所示的化合物或其可药用的盐;

[0243] 其中:

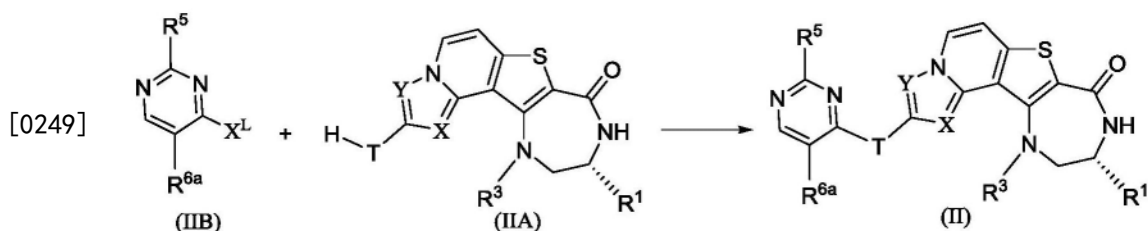
[0244] X^L 为离去基团,优选为卤素,更优选为Cl;

[0245] T为O或 NR^A ;

[0246] 环A、环B、 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^A 、W、n和t如通式 (I) 中所定义。

[0247] 方案二

[0248] 本公开通式 (II) 所示的化合物或其可药用的盐的制备方法,该方法包括以下步骤:



[0250] 通式 (IIA) 所示的化合物或其盐与通式 (IIB) 所示的化合物或其盐在碱性条件下发生亲核取代反应,得到通式 (II) 所示的化合物或其可药用的盐;

[0251] 其中:

[0252] X^L 为离去基团,优选为卤素,更优选为Cl;

[0253] T为O或 NR^A ;

[0254] X、Y、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^{6a} 和 R^A 如通式 (II) 中所定义。

[0255] 所述的提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类,所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、乙酸钠、乙酸钾、乙醇钠、叔丁醇钠和叔丁醇钾;所述的无机碱类包括但不限于氢氧化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化锂一水合物、氢氧化锂和氢氧化钾;优选地,提供碱性条件的试剂为碳酸钾,更优选为无水碳酸钾。

[0256] 上述反应优选在溶剂中进行,所用的溶剂包括但不限于:N-甲基吡咯烷酮、乙二醇二甲醚、醋酸、甲醇、乙醇、乙腈、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,2-二溴乙烷及其混合物。

具体实施方式

[0257] 以下结合实施例用于进一步描述本公开,但这些实施例并非限制着本公开的范围。

[0258] 实施例

[0259] 化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 或/和质谱 (MS) 来确定的。NMR位移 (δ) 以 10^{-6} (ppm) 的单位给出。NMR的测定是用Bruker AVANCE-400核磁仪或Bruker AVANCE NEO 500M, 测定溶剂为氘代二甲基亚砜($DMSO-d_6$)、氘代氯仿($CDCl_3$)、氘代甲醇(CD_3OD),内标为四甲基硅烷(TMS)。

[0260] MS的测定用Agilent 1200/1290DAD-6110/6120Quadrupole MS液质联用仪(生产商:Agilent,MS型号:6110/6120Quadrupole MS)。

[0261] waters ACQuity UPLC-QD/SQD (生产商:waters,MS型号:waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)

[0262] THERMO Ultimate 3000-Q Exactive (生产商:THERMO,MS型号:THERMO Q Exactive)

[0263] 高效液相色谱法 (HPLC) 分析使用Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD 和Waters HPLC e2695-2489高效液相色谱仪。

[0264] 手性HPLC分析测定使用Agilent 1260DAD高效液相色谱仪。

[0265] 高效液相制备使用Waters 2545-2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP和Gilson GX-281制备型色谱仪。

[0266] 手性制备使用Shimadzu LC-20AP制备型色谱仪。

[0267] CombiFlash快速制备仪使用Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO)。

[0268] 薄层层析硅胶板使用烟台黄海HSGF254或青岛GF254硅胶板,薄层色谱法 (TLC) 使用的硅胶板采用的规格是0.15mm~0.2mm,薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4mm~0.5mm。

[0269] 硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶200~300目硅胶为载体。

[0270] 激酶平均抑制率及IC₅₀值的测定用NovoStar酶标仪 (德国BMG公司)。

[0271] 本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成,或可购买自ABCR GmbH&Co.KG,Acros Organics,Aldrich Chemical Company,韶远化学科技 (Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

[0272] 实施例若无特殊说明,反应均能够在氩气氛或氮气氛下进行。

[0273] 氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氩气或氮气气球。

[0274] 氢气气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氢气气球。

[0275] 加压氢化反应使用Parr 3916EKX型氢化仪和清蓝QL-500型氢气发生器或HC2-SS型氢化仪。

[0276] 氢化反应通常抽真空,充入氢气,反复操作3次。

[0277] 微波反应使用CEM Discover-S 908860型微波反应器。

[0278] 实施例若无特殊说明,溶液是指水溶液。

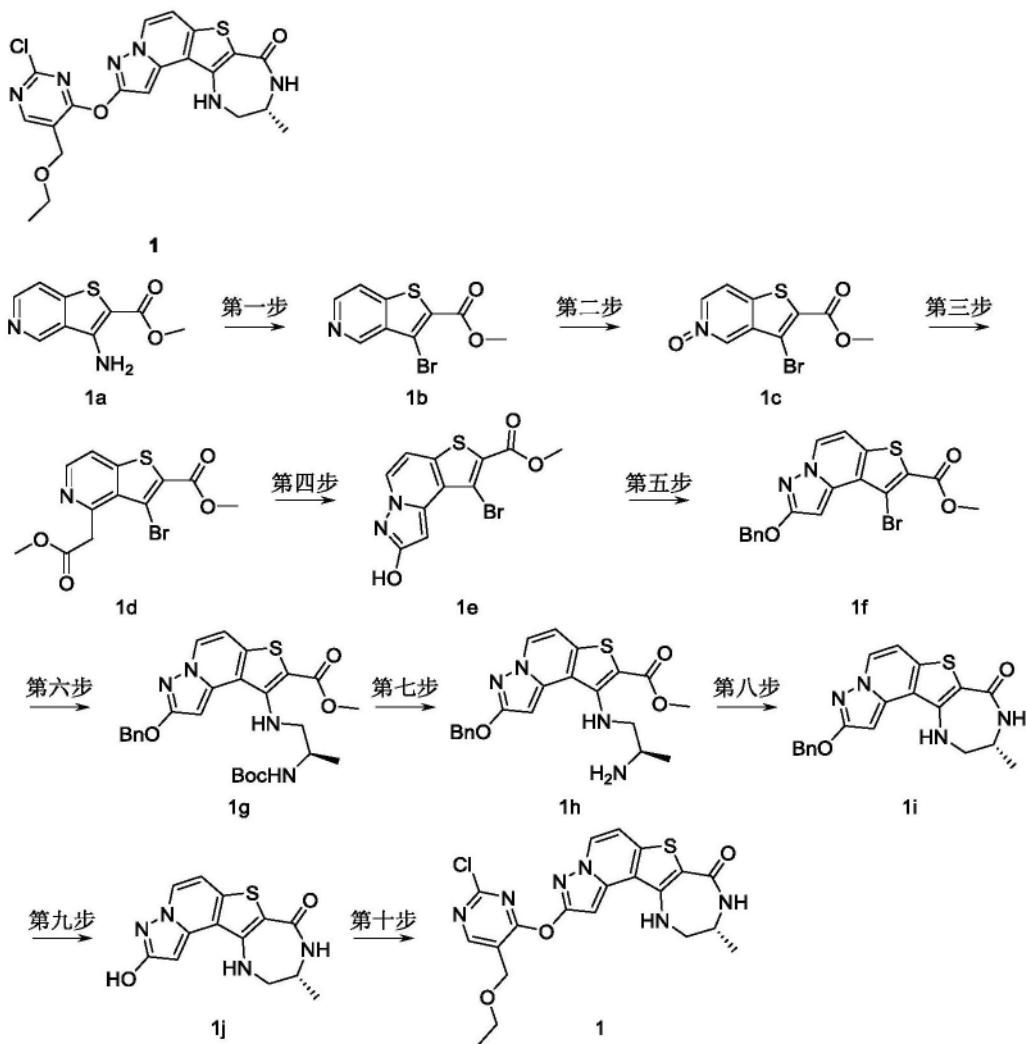
[0279] 实施例若无特殊说明,反应的温度为室温,为20℃~30℃。

[0280] 实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法 (TLC),反应所使用的展开剂,纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括:A:二氯甲烷/甲醇体系,B:正己烷/乙酸乙酯体系,C:石油醚/乙酸乙酯体系,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节,也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

[0281] 实施例1

[0282] (R)-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮1

[0283]



[0285] 第一步

[0286] 3-溴噻吩并[3,2-c]吡啶-2-羧酸甲酯1b

[0287] 将3-氨基噻吩并[3,2-c]吡啶-2-羧酸甲酯1a (3g, 14.41mmol, 乐研) 溶于乙腈 (75mL) 中, 氮气保护下搅拌下冷却到0℃, 缓慢滴加2.6mL亚硝酸叔丁酯 (2.23g, 21.61mmol, 韶远), 0℃下继续搅拌2小时, 加入溴化铜 (3.86g, 17.29mmol, 韶远), 室温搅拌3小时。将反应液加于200mL水中, 用2%甲醇的二氯甲烷溶液萃取 (200mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系C纯化所得残留物得到标题化合物1b (440mg, 产率: 11.22%)。

[0288] MS m/z (ESI): 271.9[M+1], 273.9[M+1]

[0289] 第二步

[0290] 3-溴-2-(甲氧基羰基)噻吩并[3,2-c]吡啶-5-氧化物1c

[0291] 将化合物1b (440mg, 1.62mmol) 溶解于二氯甲烷 (13mL), 氮气保护下搅拌下冷却到0℃, 分批加入间氯过氧苯甲酸 (419mg, 2.42mmol, 阿达玛斯), 自然升温到30℃搅拌3小时。加入20mL冰水, 用饱和碳酸钠溶液调节pH值到8, 用二氯甲烷萃取 (20mL×2), 合并有机相, 用20mL饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残留物得到标题化合物1c (393mg, 产率: 84.36%)。

[0292] MS m/z (ESI): 287.9[M+1], 289.9[M+1]

[0293] 第三步

[0294] 3-溴-4-(2-甲氧基-2-氧代乙基)噻吩并[3,2-c]吡啶-2-羧酸甲酯1d

[0295] 干燥的充满氮气的烧瓶中,将化合物1c(393mg,1.36mmol)和叔丁基-(1-甲氧基乙烯氧基)-二甲基硅烷(514mg,2.73mmol,乐研)溶解于无水四氢呋喃(10mL)中,室温搅拌下加入N,N-二异丙基乙胺(529mg,4.09mmol,阿达玛斯)和三吡咯烷基溴化磷六氟磷酸盐(699mg,1.50mmol,阿达玛斯),室温搅拌2小时。加入15mL冰水和15mL二氯甲烷搅拌分层,取有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,将滤液减压浓缩,用柱层析色谱法以洗脱剂体系C纯化所得残留物得到标题化合物1d(280mg,产率:59.64%)。

[0296] MS m/z (ESI): 344.1 [M+1], 346.1 [M+1]

[0297] 第四步

[0298] 9-溴-2-羟基吡唑并[1,5-a]噻吩并[3,2-c]吡啶-8-羧酸甲酯1e

[0299] 将化合物1d(280mg,813.5 μ mol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(5mL),搅拌下加入O-(2,4-二硝基苯基)羟胺(162mg,813.5 μ mol,毕得),升温到60℃搅拌48小时。浓缩,加入10mL乙酸乙酯和10mL石油醚打浆,过滤,将滤饼真空干燥得到标题化合物1e(266mg,产率:99.9%)。

[0300] MS m/z (ESI): 327.1 [M+1], 329.1 [M+1]

[0301] 第五步

[0302] 2-(苄氧基)-9-溴吡唑并[1,5-a]噻吩并[3,2-c]吡啶-8-羧酸甲酯1f

[0303] 将化合物1e(266mg,813.1 μ mol)、无水碳酸钾(337mg,2.4mmol,国药)和碘化钠(122mg,813.1 μ mol,韶远)加入N,N-二甲基甲酰胺(5mL),搅拌下缓慢滴加溴化苄(139mg,813.1 μ mol,阿达玛斯),升温到90℃搅拌16小时。冷却到室温,加入15mL水稀释,用乙酸乙酯萃取(15mL $\times$ 2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,将滤液减压浓缩,用柱层析色谱法以洗脱剂体系C纯化所得残留物得到标题化合物1f(180mg,产率:53.05%)。

[0304] MS m/z (ESI): 416.9 [M+1], 418.9 [M+1]

[0305] 第六步

[0306] (R)-2-(苄氧基)-9-((2-((叔丁氧羰基)氨基)丙基)氨基)吡唑并[1,5-a]噻吩并[3,2-c]吡啶-8-羧酸甲酯1g

[0307] 将化合物1f(180mg,431.4 μ mol)和N-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙基]氨基甲酸叔丁酯(113mg,647.05 μ mol,毕得)溶解于甲苯(6mL),加入无水碳酸铯(281mg,862.7 μ mol,阿达玛斯),氮气置换体系中气体三次,加入三(二苄基丙酮)二钯(40mg,43.1 μ mol,毕得)和1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(27mg,43.1 μ mol,韶远),再次氮气置换体系中气体三次,反应液升温到110℃搅拌16小时。冷却,过滤并用乙酸乙酯洗涤滤饼,滤液浓缩,用柱层析色谱法以洗脱剂体系C纯化所得残留物得到标题化合物1g(150mg,产率:68.1%)。

[0308] MS m/z (ESI): 511 [M+1]

[0309] 第七步

[0310] (R)-9-((2-氨基丙基)氨基)-2-(苄氧基)吡唑并[1,5-a]噻吩并[3,2-c]吡啶-8-羧酸甲酯1h的三氟乙酸盐

[0311] 将化合物1g(150mg,293.8 μ mol)溶解于二氯甲烷(4.5mL),氮气保护下搅拌下冷却到0℃,缓慢滴加0.6mL三氟乙酸(921mg,8.1mmol,阿达玛斯),自然升温到25℃搅拌2小时。

浓缩,加入二氯甲烷溶解并减压浓缩,真空干燥得到标题化合物1h的三氟乙酸盐(154mg,产率:99.9%)。

[0312] MS m/z (ESI): 411.1 [M+1]

[0313] 第八步

[0314] (R)-2-(苄氧基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩

[0315] [3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮1i

[0316] 干燥的烧瓶中,将化合物1h的三氟乙酸盐(154mg,293.6 μ mol)溶解于甲醇(5mL),室温搅拌下加入甲醇钠(79.3mg,1.5mmol,阿达玛斯),升温到90℃搅拌12小时。浓缩,加入15mL水稀释搅拌,用乙酸乙酯萃取(15mL $\times$ 3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,将滤液减压浓缩,用柱层析色谱法以洗脱剂体系C纯化所得残留物得到标题化合物1i(111mg,产率:99.9%)。

[0317] MS m/z (ESI): 379.1 [M+1]

[0318] 第九步

[0319] (R)-2-羟基-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮1j

[0320] 将化合物1i(111mg,293.3 μ mol)溶解于无水甲醇(6mL),氮气保护下加入10%钨/碳(31mg,29.3 μ mol,韶远),氢气置换体系中气体3次,氢气下升温到75℃搅拌5小时。冷却到室温,过滤,将滤液减压浓缩得到标题化合物1j(85mg,产率:99.9%)。

[0321] MS m/z (ESI): 289.1 [M+1]

[0322] 第十步

[0323] (R)-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮1

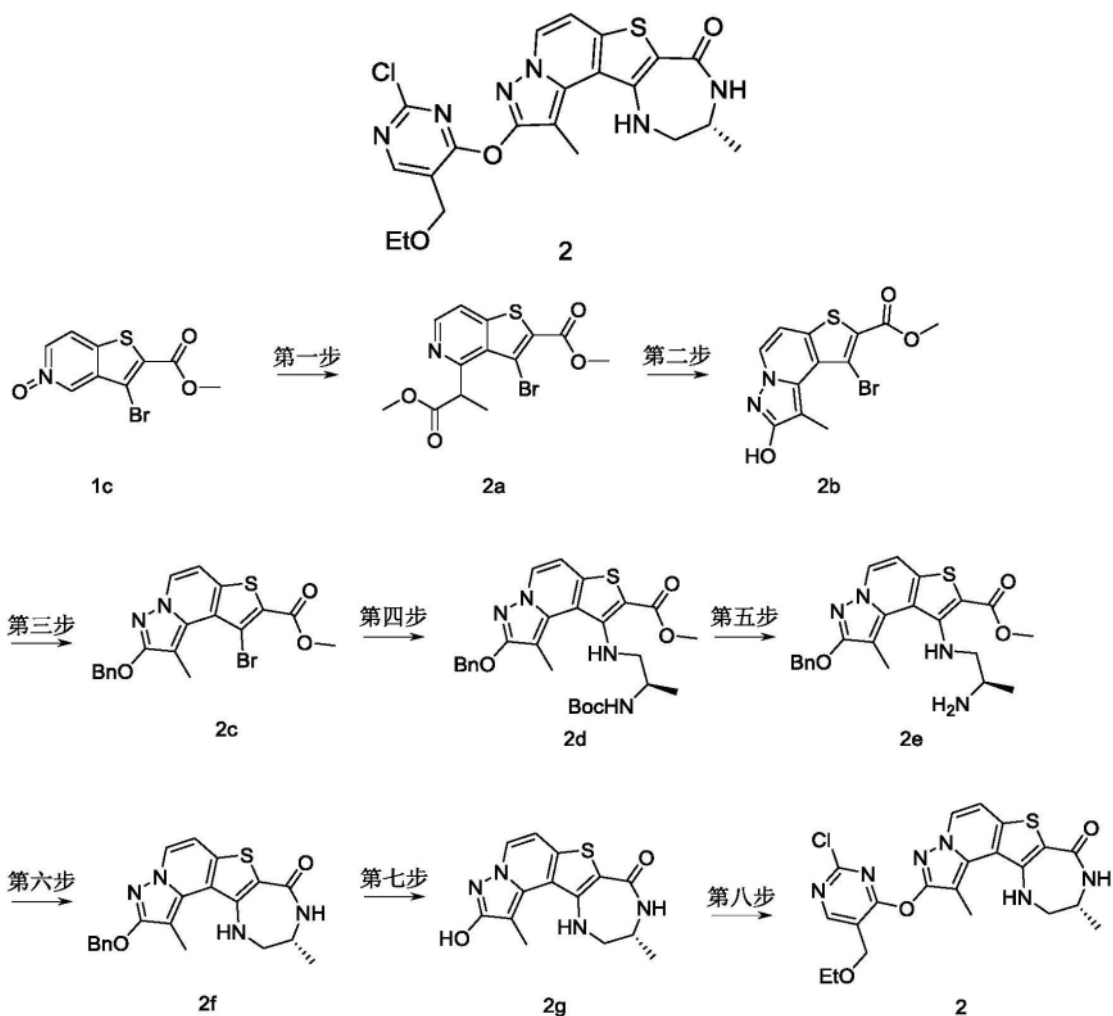
[0324] 将化合物1j(85mg,293.1 μ mol)溶于二甲基亚砜(3mL)中,加无水碳酸钾(81mg,586.1 μ mol,国药),搅拌10分钟,加2,4-二氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶(91mg,439.6 μ mol,参照专利US20160075720A1第87页化合物INT-60合成方法合成得到),室温搅拌16小时。过滤,滤液经过高效液相色谱(色谱柱:welch prep C18,5 μ m 30*150mm;流动相:水相(10mM碳酸氢铵)和乙腈,梯度配比:水相25%-45%)纯化得到标题化合物1(46mg,产率:34.2%)。

[0325] MS m/z (ESI): 459 [M+1]

[0326] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 8.74 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.76-6.74 (m, 1H), 4.65 (d, 2H), 3.64-3.58 (m, 3H), 3.42-3.41 (m, 2H), 1.25-1.16 (m, 6H)。

[0327] 实施例2

[0328] (R)-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-1,10-二甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮2



[0330] 第一步

[0331] 3-溴-4-(1-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)噻吩并[3,2-c]吡啶-2-羧酸甲酯2a

[0332] 干燥的充满氮气的烧瓶中,将化合物1c(2.5g,8.68mmol)和1-甲氧基-1-三甲基硅氧基丙烯(2.22g,13.88mmol,TCI)溶解于无水四氢呋喃(75mL)中,室温搅拌下加入N,N-二异丙基乙胺(3.36g,26.00mmol,阿达玛斯)和三吡咯烷基溴化磷六氟磷酸盐(4.45g,9.54mmol,阿达玛斯),室温搅拌2小时。加入50mL冰水和50mL二氯甲烷搅拌,分层,取有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,将滤液减压浓缩,用柱层析色谱法以洗脱剂体系C纯化所得残留物得到标题化合物2a(3.0g,产率:96.52%)。

[0333] MS m/z (ESI): 358.1[M+1], 359.9[M+1]

[0334] 第二步

[0335] 9-溴-2-羟基-1-甲基吡唑并[1,5-a]噻吩并[3,2-c]吡啶-8-羧酸甲酯2b

[0336] 将化合物2a(3.0g,8.37mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(50mL),搅拌下加入O-(2,4-二硝基苯基)羟胺(1.67g,8.37mmol,毕得),升温到60℃搅拌48小时。浓缩,加入50mL乙酸乙酯和50mL石油醚打浆,过滤,将滤饼真空干燥得到标题化合物2b(345mg,产率:12.07%)。

[0337] MS m/z (ESI): 340.9[M+1], 343.1[M+1]

[0338] 第三步

[0339] 2-(苄氧基)-9-溴-1-甲基吡唑并[1,5-a]噻吩并[3,2-c]吡啶-8-羧酸甲酯2c

[0340] 将化合物2b (345mg, 1.01mmol)、无水碳酸钾(419mg, 3.03mmol, 国药)和碘化钠(151mg, 1.01mmol, 韶远)加入N,N-二甲基甲酰胺(7mL), 搅拌下缓慢滴加溴化苄(173mg, 1.01mmol, 阿达玛斯), 升温到90℃搅拌16小时。冷却到室温, 加入15mL水稀释, 用乙酸乙酯萃取(15mL×2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系C纯化所得残留物得到标题化合物2c (100mg, 产率: 22.92%)。

[0341] MS m/z (ESI): 431.2 [M+1], 433.1 [M+1]

[0342] 第四步

[0343] (R)-2-(苄氧基)-9-((2-((叔丁氧羰基)氨基)丙基)氨基)-1-甲基吡唑并[1,5-a]噻吩并[3,2-c]吡啶-8-羧酸甲酯2d

[0344] 将化合物2c (100mg, 231.8μmol)和N-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙基]氨基甲酸叔丁酯(60mg, 347.8μmol, 毕得)溶解于甲苯(3mL), 加入无水碳酸铯(151mg, 463.7μmol, 阿达玛斯), 氮气置换体系中气体三次, 加入三(二亚苄基丙酮)二钯(21mg, 23.1μmol, 阿达玛斯)和1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(14mg, 23.1μmol, 韶远), 再次氮气置换体系中气体三次, 反应液升温到110℃搅拌16小时。冷却, 过滤并用乙酸乙酯洗涤滤饼, 滤液浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系C纯化所得残留物得到标题化合物2d (95mg, 产率: 78.1%)。

[0345] MS m/z (ESI): 525.4 [M+1]

[0346] 第五步

[0347] (R)-9-((2-氨基丙基)氨基)-2-(苄氧基)-1-甲基吡唑并[1,5-a]噻吩并[3,2-c]吡啶-8-羧酸甲酯2e的三氟乙酸盐

[0348] 将化合物2d (95mg, 181.1μmol)溶解于二氯甲烷(3mL), 氮气保护下搅拌下冷却到0℃, 缓慢滴加0.4mL三氟乙酸(921mg, 8.1mmol, 阿达玛斯), 自然升温到25℃搅拌2小时。浓缩, 加入二氯甲烷溶解并减压浓缩, 真空干燥得到标题化合物2e的三氟乙酸盐(97mg, 产率: 99.5%)。

[0349] MS m/z (ESI): 425.7 [M+1]

[0350] 第六步

[0351] (R)-2-(苄氧基)-1,10-二甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮2f

[0352] 干燥的烧瓶中, 将化合物2e的三氟乙酸盐(97mg, 180.1μmol)溶解于甲醇(3mL), 室温搅拌下加入甲醇钠(48.7mg, 901.4μmol, 韶远), 升温到90℃搅拌12小时。浓缩, 加入15mL水稀释搅拌, 用乙酸乙酯萃取(15mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系C纯化所得残留物得到标题化合物2f (45mg, 产率: 63.6%)。

[0353] MS m/z (ESI): 393.2 [M+1]

[0354] 第七步

[0355] (R)-2-羟基-1,10-二甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮2g

[0356] 将化合物2f (45mg, 114.6μmol)溶解于无水甲醇(4mL), 氮气保护下加入10%钯/碳(12mg, 11.4μmol, 韶远), 氢气置换体系中气体3次, 氢气氛下升温到75℃搅拌5小时。冷却到室温, 过滤, 将滤液减压浓缩得到标题化合物2g (34mg, 产率: 98.1%)。

[0357] MS m/z (ESI) : 303.3 [M+1]

[0358] 第八步

[0359] (R)-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-1,10-二甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮2

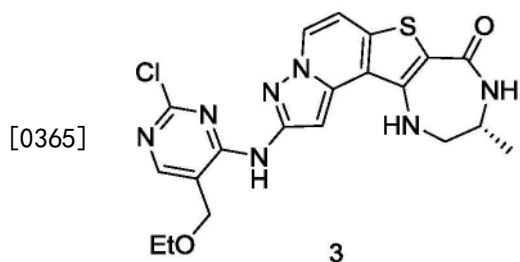
[0360] 将化合物2g (34mg, 112.4 μ mol) 溶于二甲基亚砜 (3mL) 中, 加无水碳酸钾 (31mg, 225.0 μ mol, 国药), 搅拌10分钟, 加2,4-二氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶 (35mg, 168.5 μ mol), 室温搅拌16小时。过滤, 滤液经过高效液相色谱 (色谱柱: Sharpsil-TPrep C18, 5 μ m 30*150mm; 流动相: 水相 (10mM碳酸氢铵) 和乙腈, 梯度配比: 水相35%-55%) 纯化得到标题化合物2 (8.5mg, 产率: 16.0%)。

[0361] MS m/z (ESI) : 473.3 [M+1]

[0362] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.27 (t, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.63 (q, 2H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 3H), 1.23-1.17 (m, 6H)。

[0363] 实施例3

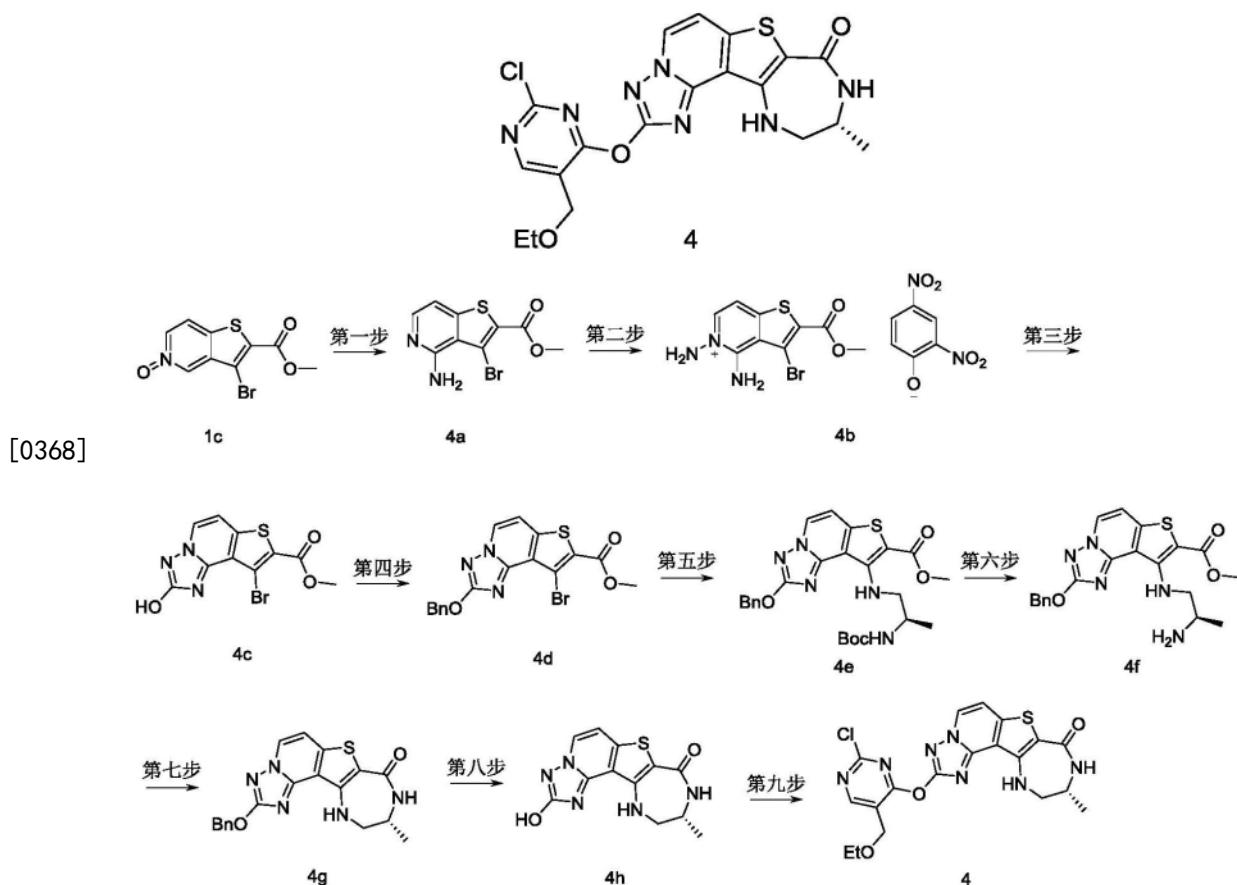
[0364] (R)-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氨基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮3



[0366] 实施例4

[0367] (R)-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-[1,2,4]三唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮

4



[0369] 第一步

[0370] 4-氨基-3-溴噻吩并[3,2-c]吡啶-2-羧酸甲酯4a

[0371] 将化合物1c (2.1g, 7.29mmol) 和叔丁胺 (2.66g, 36.37mmol, 国药) 溶解于三氟甲苯 (36mL) 中, 0℃下加入4-甲苯磺酸酐 (4.76g, 14.58mmol, 阿达玛斯), 0℃下搅拌10分钟。随后加入5mL三氟乙酸, 反应液升温至70℃搅拌16小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 加入50mL二氯甲烷溶解, 饱和碳酸钠溶液洗涤 (50mL), 取有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系C纯化所得残留物得到标题化合物4a (700mg, 产率: 33.45%)。

[0372] MS m/z (ESI): 286.8 [M+1], 289.0 [M+1]

[0373] 第二步

[0374] 4,5-二氨基-3-溴-2-(甲氧基羰基)噻吩并[3,2-c]吡啶-5-鎗2,4-二硝基苯酚盐4b

[0375] 在干燥封管中, 将化合物4a (700mg, 2.44mmol) 溶解于乙腈 (25mL), 搅拌下加入O-(2,4-二硝基苯基)羟胺 (485mg, 2.44mmol, 毕得), 升温到60℃搅拌48小时。浓缩, 得到粗产品化合物4b, 无需纯化直接用于下一步反应。

[0376] MS m/z (ESI): 302.1 [M+1], 304.0 [M+1]

[0377] 第三步

[0378] 9-溴-2-羟基噻吩并[3,2-c][1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡啶-8-羧酸甲酯4c

[0379] 将上一步粗产品化合物4b (737mg, 2.43mmol) 与N,N'-羰基二咪唑 (1.97g, 12.15mmol, 韶远) 溶于四氢呋喃 (35mL) 中, 随后加入1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯

(960mg, 6.31mmol, 韶远), 室温下搅拌16小时。反应液减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残留物得到标题化合物4c (490mg, 产率: 61.42%)。

[0380] MS m/z (ESI): 328.0 [M+1], 330.0 [M+1]

[0381] 第四步

[0382] 2-(苄氧基)-9-溴噻吩并[3,2-c][1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡啶-8-羧酸甲酯4d

[0383] 将化合物4c (480mg, 1.46mmol)、无水碳酸钾 (610mg, 4.41mmol, 国药) 和碘化钠 (220mg, 1.46mmol, 韶远) 加入N,N-二甲基甲酰胺 (10mL), 搅拌下缓慢滴加溴化苄 (275mg, 1.61mmol, 阿达玛斯), 升温到90℃搅拌16小时。冷却到室温, 加入30mL水稀释, 用乙酸乙酯萃取 (30mL × 2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系C纯化所得残留物得到标题化合物4d (500mg, 产率: 81.72%)。

[0384] MS m/z (ESI): 418.2 [M+1], 419.9 [M+1]

[0385] 第五步

[0386] (R)-2-(苄氧基)-9-((2-((叔丁氧羰基)氨基)丙基)氨基)噻吩并[3,2-c][1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡啶-8-羧酸甲酯4e

[0387] 将化合物4d (500mg, 1.19mmol) 和N-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙基]氨基甲酸叔丁酯 (315mg, 1.81mmol, 毕得) 溶解于甲苯 (10mL), 加入无水碳酸铯 (780mg, 2.39mmol, 阿达玛斯), 氮气置换体系中气体三次, 加入三(二亚苄基丙酮)二钨 (110mg, 120.1μmol, 阿达玛斯) 和1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (150mg, 240.9μmol, 韶远), 再次氮气置换体系中气体三次, 反应液升温到110℃搅拌16小时。冷却, 过滤并用乙酸乙酯洗涤滤饼, 滤液浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系C纯化所得残留物得到标题化合物4e (450mg, 产率: 73.6%)。

[0388] MS m/z (ESI): 512.1 [M+1]

[0389] 第六步

[0390] (R)-9-((2-氨基丙基)氨基)-2-(苄氧基)噻吩并[3,2-c][1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡啶-8-羧酸甲酯4f的三氟乙酸盐

[0391] 将化合物4e (450mg, 879.6μmol) 溶解于二氯甲烷 (10mL), 氮气保护下搅拌下冷却到0℃, 缓慢滴加0.6mL三氟乙酸 (1g, 8.7mmol, 阿达玛斯), 自然升温到25℃搅拌2小时。浓缩, 加入二氯甲烷溶解并减压浓缩, 真空干燥得到标题化合物4f的三氟乙酸盐 (361mg, 产率: 99.7%)。

[0392] MS m/z (ESI): 412.4 [M+1]

[0393] 第七步

[0394] (R)-2-(苄氧基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-[1,2,4]三氮唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮4g

[0395] 干燥的烧瓶中, 将化合物4f的三氟乙酸盐 (361mg, 879.7μmol) 溶解于甲醇 (15mL), 室温搅拌下加入甲醇钠 (790mg, 4.38mmol, 韶远), 升温到90℃搅拌12小时。浓缩, 加入30mL水稀释搅拌, 用乙酸乙酯萃取 (30mL × 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系C纯化所得残留物得到标题化合物4g (310mg, 产率: 92.8%)。

[0396] MS m/z (ESI): 380.2 [M+1]

[0397] 第八步

[0398] (R)-2-羟基-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-[1,2,4]三氮唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮4h

[0399] 将化合物4g (100mg, 263.5 μ mol) 溶解于无水甲醇 (5mL), 氮气保护下加入10% 钨/碳 (56mg, 52.6 μ mol, 韶远), 氢气置换体系中气体3次, 氢气下升温到75℃搅拌24小时。冷却到室温, 过滤, 将滤液减压浓缩得到标题化合物4h (70mg, 产率:91.8%)。

[0400] MS m/z (ESI): 290.1 [M+1]

[0401] 第九步

[0402] (R)-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-[1,2,4]三氮唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮4

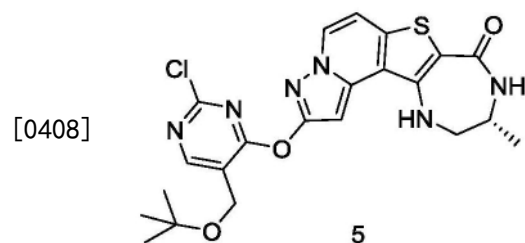
[0403] 将化合物4h (70mg, 241.9 μ mol) 溶于二甲基亚砜 (5mL) 中, 加无水碳酸钾 (67mg, 483.9 μ mol, 国药), 搅拌10分钟, 加2,4-二氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶 (50mg, 241.9 μ mol), 室温搅拌16小时。过滤, 滤液经过高效液相色谱 (色谱柱: Sharpsil-TPrep C18, 5 μ m 30*150mm; 流动相: 水相 (10mM碳酸氢铵) 和乙腈, 梯度配比: 水相30%-50%) 纯化得到标题化合物4 (5mg, 产率:4.5%)。

[0404] MS m/z (ESI): 460.3 [M+1]

[0405] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 8.84 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.62 (q, 2H), 3.50 (s, 1H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.24-1.11 (m, 6H)。

[0406] 实施例5

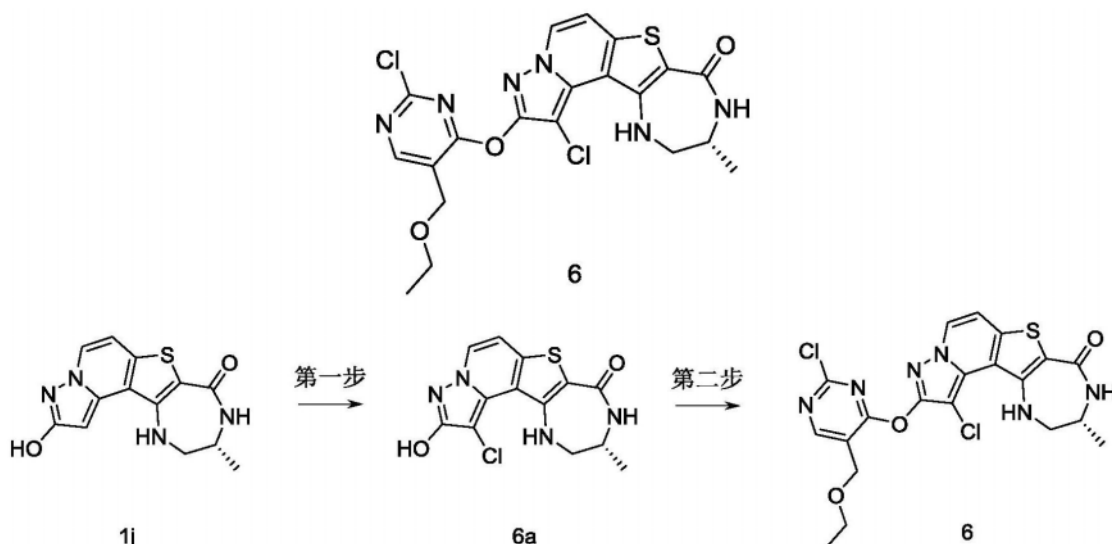
[0407] (R)-2-((5-(叔丁氧基甲基)-2-氯嘧啶-4-基)氧基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮5



[0409] 实施例6

[0410] (R)-1-氯-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮6

[0411]



[0412] 第一步

[0413] (R)-1-氯-2-羟基-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮6a

[0414] 将化合物1j (35mg, 121.4 μ mol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 中, 加入N-氯代丁二酰亚胺 (16mg, 119.8 μ mol, 阿达玛斯), 室温下搅拌3分钟。反应液减压浓缩, 加入10mL乙酸乙酯和10mL石油醚打浆, 过滤, 将滤饼真空干燥得到标题化合物6a (35mg, 产率: 89.3%)。

[0415] MS m/z (ESI): 323.1 [M+1]

[0416] 第二步

[0417] (R)-1-氯-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮6

[0418] 将化合物6a (35mg, 108.4 μ mol) 溶于二甲基亚砜 (2mL) 中, 加无水碳酸钾 (30mg, 217.1 μ mol, 国药), 搅拌10分钟, 加2,4-二氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶 (35mg, 169.0 μ mol), 室温搅拌16小时。过滤, 滤液经过高效液相色谱 (色谱柱: Sharpsil-TPrep C18, 5 μ m 30*150mm; 流动相: 水相 (10mM碳酸氢铵) 和乙腈, 梯度配比: 水相35% - 55%) 纯化得到标题化合物6 (8mg, 产率: 14.9%)。

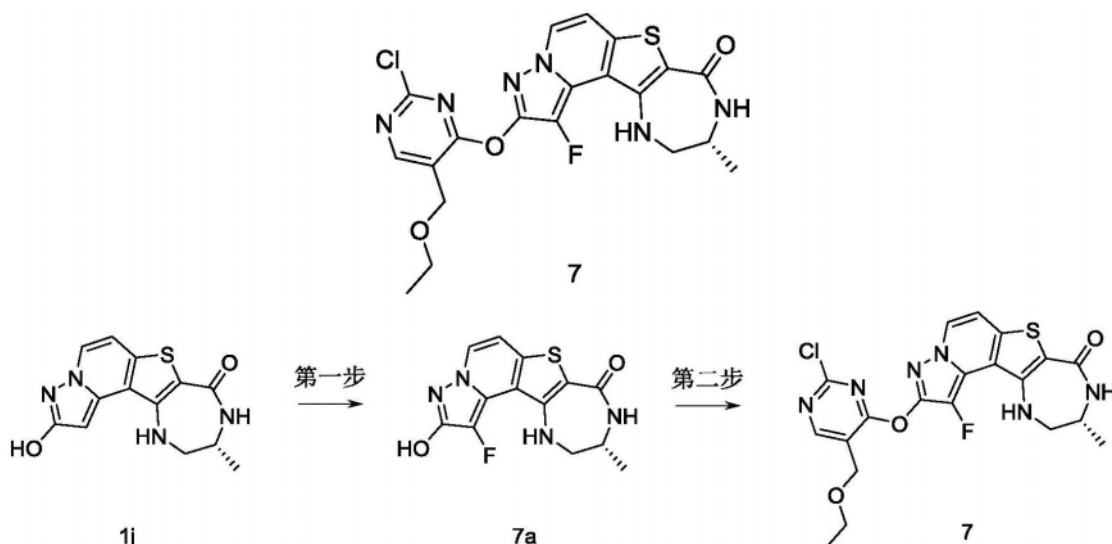
[0419] MS m/z (ESI): 493.2 [M+1]

[0420] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 8.78 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.82 (t, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.62 (q, 3H), 3.51 (dd, 1H), 3.42 (dt, 1H), 1.20 (q, 6H)。

[0421] 实施例7

[0422] (R)-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-1-氟-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮7

[0423]



[0424] 第一步

[0425] (R)-1-氟-2-羟基-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮7a

[0426] 将化合物1j (310mg, 1.07mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (15mL) 中, 加入1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐 (380mg, 1.07mmol, 韶远), 室温下搅拌3分钟。反应液减压浓缩, 加入10mL乙酸乙酯和10mL石油醚打浆, 过滤, 将滤饼真空干燥得到标题化合物7a (320mg, 产率: 97.1%)。

[0427] MS m/z (ESI): 307.0 [M+1]

[0428] 第二步

[0429] (R)-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-1-氟-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮7

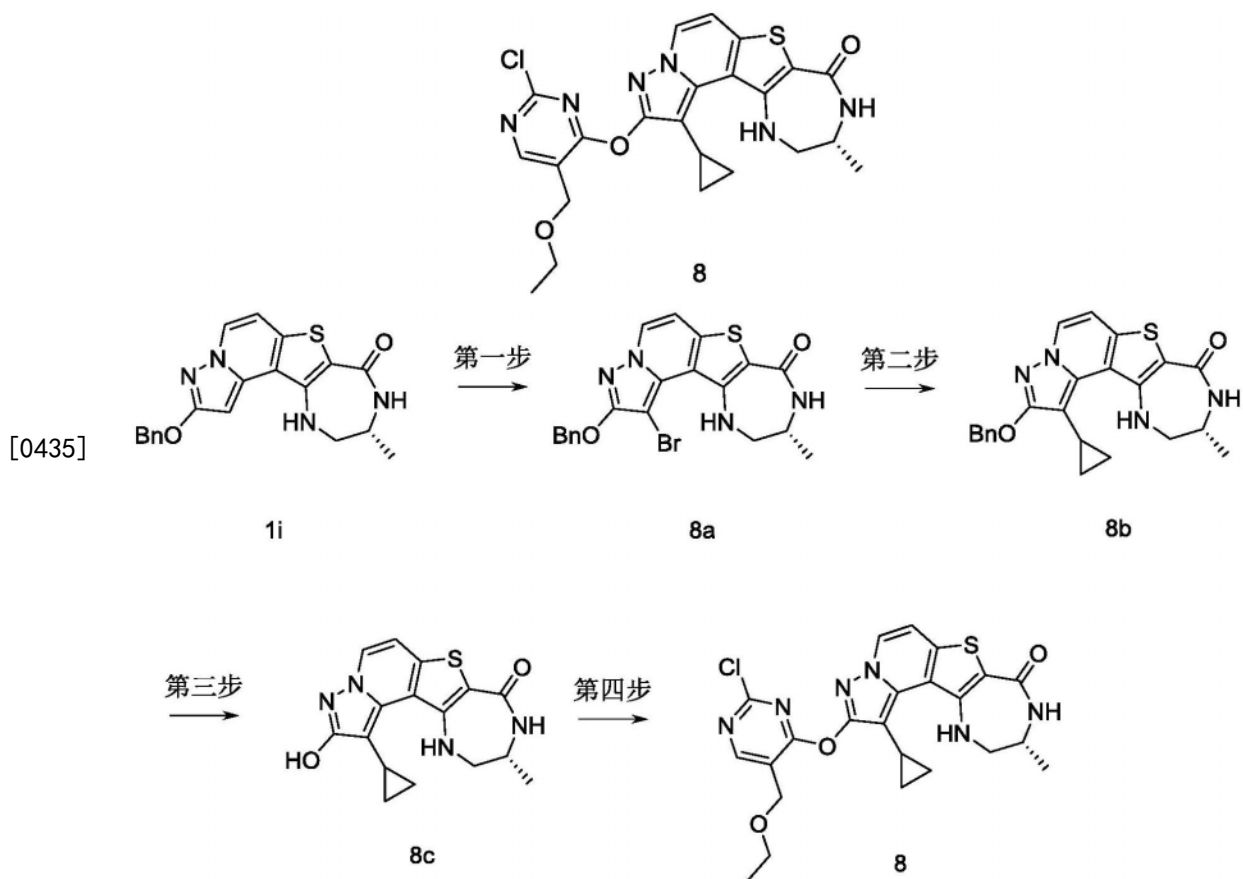
[0430] 将化合物7a (320mg, 1.04mmol) 溶于二甲基亚砜 (5mL) 中, 加无水碳酸钾 (288mg, 2.08mmol, 国药), 搅拌10分钟, 加2,4-二氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶 (216mg, 1.04mmol), 室温搅拌2小时。过滤, 滤液经过高效液相色谱 (色谱柱: Sharpsil-TPrep C18, 5μm 30*150mm; 流动相: 水相 (10mM碳酸氢铵) 和乙腈, 梯度配比: 水相40%-60%) 纯化得到标题化合物7 (12mg, 产率: 2.4%)。

[0431] MS m/z (ESI): 477.0 [M+1]

[0432] ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 8.78 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.62 (q, 2H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.48-3.36 (m, 2H), 1.22-1.16 (m, 6H)。

[0433] 实施例8

[0434] (R)-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-1-环丙基-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮8



[0436] 第一步

[0437] (R)-2-(苄氧基)-1-溴-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮8a

[0438] 噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮8a

[0439] 将化合物1i (100mg, 264.2 μ mol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (2.2mL) 中, 加入N-溴代丁二酰亚胺 (47mg, 264.1 μ mol, 阿达玛斯), 室温下搅拌2小时。加入10mL饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (15mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系C纯化所得残留物得到标题化合物8a (117mg, 产率: 96.8%)。

[0440] MS m/z (ESI): 457.1 [M+1], 458.9 [M+1]

[0441] 第二步

[0442] (R)-2-(苄氧基)-1-环丙基-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡唑并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮8b

[0443] 将化合物8a (160mg, 349.8 μ mol) 和环丙基硼酸频哪醇酯 (147mg, 874.8 μ mol, 毕得) 溶解于1,4-二氧六环 (2.4mL) 和水 (0.8mL) 中, 加入无水碳酸钾 (145mg, 1.05mmol, 国药) 和四(三苯基膦) 钯 (41mg, 35.0 μ mol, 韶远), 氮气置换体系中气体三次, 反应液微波120 $^{\circ}$ C搅拌2小时。冷却, 过滤并用乙酸乙酯洗涤滤饼, 滤液浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系C纯化所得残留物得到标题化合物8b (110mg, 产率: 75.1%)。

[0444] MS m/z (ESI): 419.1 [M+1]

[0445] 第三步

[0446] (R)-1-环丙基-2-羟基-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡唑并[1'',5'':1',2']吡

啉并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮8c

[0447] 将化合物8b(110mg, 262.8 μ mol) 溶解于无水甲醇(5mL), 氮气保护下加入10%钨/碳(28mg, 26.3 μ mol, 韶远), 氢气置换体系中气体3次, 氢气下升温到75℃搅拌5小时。冷却到室温, 过滤, 将滤液减压浓缩得到标题化合物8c(86mg, 产率:99.6%)。

[0448] MS m/z (ESI): 329.1[M+1]

[0449] 第四步

[0450] (R)-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-1-环丙基-10-甲基-9,10,11,12-四氢-8H-吡啶并[1'',5'':1',2']吡啶并[3',4':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8-酮8

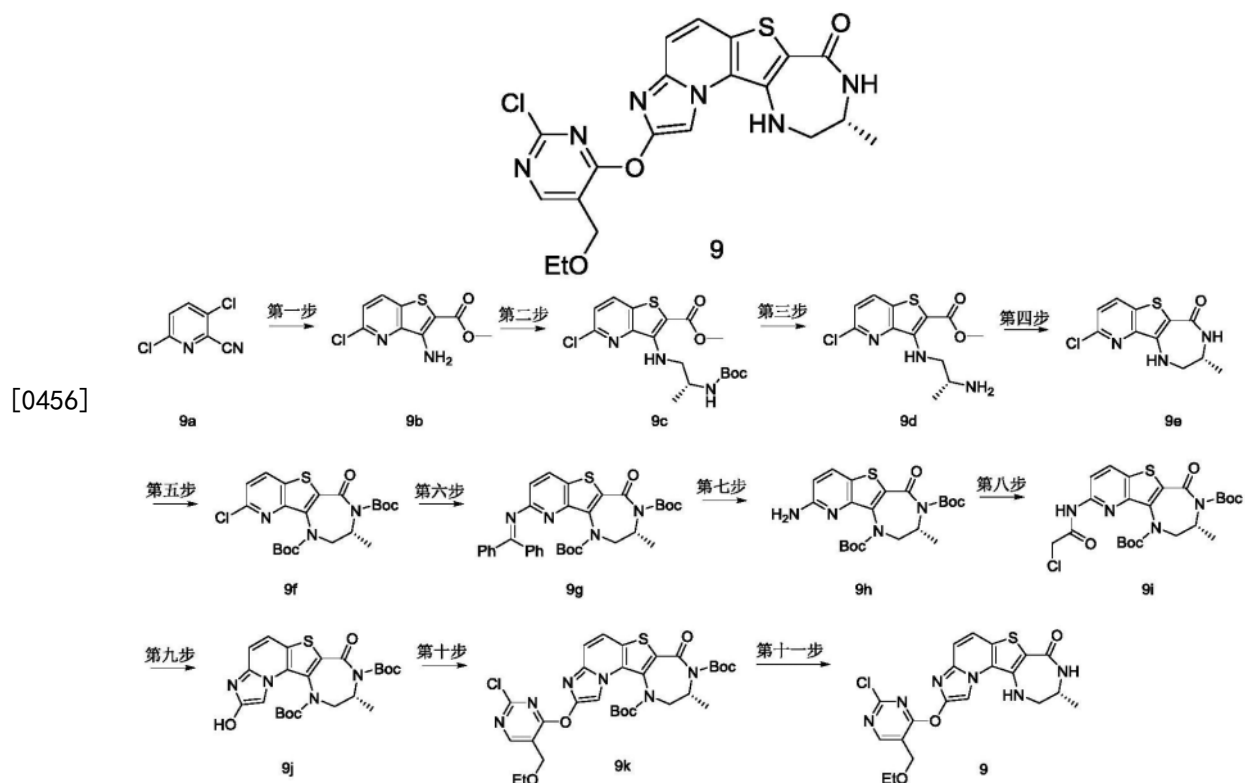
[0451] 将化合物8c(86mg, 261.9 μ mol) 溶于二甲基亚砜(1.8mL)中, 加无水碳酸钾(72mg, 523.8 μ mol, 国药), 搅拌10分钟, 加2,4-二氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶(81mg, 392.6 μ mol), 室温搅拌16小时。过滤, 滤液经过高效液相色谱(色谱柱:Sharpsil-TPrep C18, 5 μ m 30*150mm; 流动相:水相(10mM碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比:水相40%-70%)纯化得到标题化合物8(2.5mg, 产率:1.9%)。

[0452] MS m/z (ESI): 499.4[M+1]

[0453] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 8.74(s, 1H), 8.48(d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.38(t, 1H), 7.36(d, 1H), 4.68(s, 2H), 3.63(q, 3H), 3.55-3.50(m, 1H), 3.47-3.44(m, 1H), 2.03-1.97(m, 1H), 1.94-1.90(m, 1H), 1.47-1.43(m, 1H), 1.23-1.16(m, 6H), 0.89-0.84(m, 1H), 0.82-0.78(m, 1H)。

[0454] 实施例9

[0455] (R)-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-9-甲基-8,9,10,11-四氢-7H-咪唑并[1'',2'':1',6']吡啶并[2',3':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-7-酮9



[0457] 第一步

[0458] 3-氨基-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯9b

[0459] 将3,6-二氯吡啶甲腈9a (15g, 86.71mmol, 毕得) 溶于N,N-二甲基甲酰胺(200mL), 搅拌下加入巯基乙酸甲酯(13g, 122.47mmol, 阿达玛斯), 反应液加热至65℃后加入无水碳酸钾(24g, 173.65mmol, 国药), 反应于65℃下继续搅拌3小时。冷却到室温, 加入200mL水稀释, 用乙酸乙酯萃取(200mL×2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系C纯化所得残留物得到标题化合物9b(1.75g, 产率:8.3%)。

[0460] MS m/z (ESI): 243.0 [M+1]

[0461] 第二步

[0462] (R)-3-((2-((叔丁氧羰基)氨基)丙基)氨基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯9c

[0463] 将化合物9b(1.75g, 7.21mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺(25mL) 中, 0℃下加入氢化钠(420mg, 10.96mmol, 国药), 反应液搅拌30分钟。随后加入(R)-4-甲基-2,2-二氧化-[1,2,3]氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯(1.89g, 7.96mmol, 韶远), 反应继续于0℃下搅拌30分钟。加入5mL饱和氯化铵溶液淬灭反应, 反应液减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系C纯化所得残留物得到标题化合物9c(2.8g, 产率:97.1%)。

[0464] MS m/z (ESI): 400.1 [M+1]

[0465] 第三步

[0466] (R)-3-((2-氨基丙基)氨基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯9d的三氟乙酸盐

[0467] 将化合物9c(2.8g, 7.0mmol) 溶解于二氯甲烷(30mL), 氮气保护下搅拌下冷却到0℃, 缓慢滴加三氟乙酸(8g, 70mmol, 阿达玛斯), 自然升温到25℃搅拌2小时。浓缩, 加入二氯甲烷溶解并减压浓缩, 真空干燥得到标题化合物9d的三氟乙酸盐(2.09g, 产率:99.5%)。

[0468] MS m/z (ESI): 300.0 [M+1]

[0469] 第四步

[0470] (R)-9-氯-3-甲基-1,2,3,4-四氢-5H-吡啶并[2',3':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-5-酮9e

[0471] 干燥的烧瓶中, 将化合物9d的三氟乙酸盐(2.09g, 6.97mmol) 溶解于甲醇(30mL), 室温搅拌下加入甲醇钠(2.0g, 37.02mmol, 韶远), 升温到70℃搅拌2小时。浓缩, 加入30mL水稀释搅拌, 用乙酸乙酯萃取(30mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系C纯化所得残留物得到标题化合物9e(1.6g, 产率:85.7%)。

[0472] MS m/z (ESI): 268.0 [M+1]

[0473] 第五步

[0474] (R)-9-氯-3-甲基-5-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶并[2',3':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-1,4(5H)-二羧酸二叔丁酯9f

[0475] 将化合物9e(1.3g, 4.85mmol) 溶解于二氯甲烷(35mL), 搅拌下加入4-二甲氨基吡啶(120mg, 0.98mmol, 韶远)、三乙胺(1.3g, 12.85mmol, 国药)和二碳酸二叔丁酯(4.2g, 19.24mmol, 韶远), 反应于室温下搅拌16小时。反应液减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂

体系C纯化所得残留物得到标题化合物9f (1.3g, 产率: 57.2%)。

[0476] MS m/z (ESI): 468.0 [M+1]

[0477] 第六步

[0478] (R)-9-((二苯亚甲基)氨基)-3-甲基-5-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶并[2',3':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-1,4(5H)-二羧酸二叔丁酯9g

[0479] 将化合物9f (600mg, 1.28mmol) 和二苯甲酮亚胺 (348mg, 1.92mmol, 韶远) 溶解于1,4-二氧六环 (10mL), 加入无水碳酸铯 (835mg, 2.56mmol, 阿达玛斯) 和甲烷磺酸[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦)咕吨][2'-氨基-1,1'-联苯]钯(II)二氯甲烷络合物 (121mg, 127.6 μ mol, 毕得), 氮气置换体系中气体三次, 反应液升温到110℃搅拌16小时。冷却, 过滤并用乙酸乙酯洗涤滤饼, 滤液浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系C纯化所得残留物得到标题化合物9g (560mg, 产率: 71.3%)。

[0480] MS m/z (ESI): 613.0 [M+1]

[0481] 第七步

[0482] (R)-9-氨基-3-甲基-5-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶并[2',3':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-1,4(5H)-二羧酸二叔丁酯9h

[0483] 将化合物9g (560mg, 913.9 μ mol) 溶于四氢呋喃 (3mL), 搅拌下加入3M盐酸水溶液 (3mL), 反应液于室温下搅拌1小时。加入饱和碳酸氢钠溶液调节pH=7~8, 用乙酸乙酯萃取 (15mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系C纯化所得残留物得到标题化合物9h (230mg, 产率: 56.1%)。

[0484] MS m/z (ESI): 449.0 [M+1]

[0485] 第八步

[0486] (R)-9-(2-氯乙酰氨基)-3-甲基-5-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶并[2',3':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-1,4(5H)-二羧酸二叔丁酯9i

[0487] 将化合物9h (230mg, 512.8 μ mol) 和三乙胺 (155mg, 1.53mmol, 国药) 溶于二氯甲烷 (3mL), 搅拌下加入氯乙酰氯 (115mg, 1.02mmol, 阿达玛斯), 反应液于室温下搅拌1小时。反应液减压浓缩, 用柱层析色谱法以洗脱剂体系C纯化所得残留物得到标题化合物9i (120mg, 产率: 44.6%)。

[0488] MS m/z (ESI): 525.2 [M+1]

[0489] 第九步

[0490] (R)-2-羟基-9-甲基-7-氧代-9,10-二氢-7H-咪唑并[1'',2'':1',6']吡啶并[2',3':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8,11-二羧酸二叔丁酯9j

[0491] 将化合物9i (120mg, 228.5 μ mol) 溶于四氢呋喃 (3mL), 0℃下加入氢化钠 (18mg, 469.8 μ mol, 国药), 反应于0℃下搅拌1小时。加入10mL饱和氯化铵溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (15mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩得到标题化合物9j (110mg, 产率: 98.5%)。产物无需纯化, 直接用于下一步反应。

[0492] MS m/z (ESI): 489.2 [M+1]

[0493] 第十步

[0494] (R)-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基)嘧啶-4-基)氧基)-9-甲基-7-氧代-9,10-二氢-7H-咪唑并[1'',2'':1',6']吡啶并[2',3':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-8,11-二羧酸

二叔丁酯9k

[0495] 将化合物9j (110mg, 225.1 μ mol) 溶于二甲基亚砜 (3mL) 中, 加无水碳酸钾 (63mg, 455.8 μ mol, 国药), 搅拌10分钟, 加2,4-二氯-5-(乙氧基甲基) 嘧啶 (47mg, 227.0 μ mol), 室温搅拌16小时。加入15mL水稀释搅拌, 用乙酸乙酯萃取 (15mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩得到标题化合物9k (148mg, 产率: 99.7%)。产物无需纯化, 直接用于下一步反应。

[0496] MS m/z (ESI): 659.0 [M+1]

[0497] 第十一步

[0498] (R)-2-((2-氯-5-(乙氧基甲基) 嘧啶-4-基) 氧基)-9-甲基-8,9,10,11-四氢-7H-咪唑并[1",2":1',6']吡啶并[2',3':4,5]噻吩并[3,2-e][1,4]二氮杂卓-7-酮9

[0499] 将化合物9k (148mg, 224.5 μ mol) 溶于二氯甲烷 (3mL) 中, 加入溴化锌 (252mg, 1.12mmol, 阿达玛斯), 反应液于室温下搅拌16小时。过滤, 滤液经过高效液相色谱 (色谱柱: Sharpsil-T Prep C18, 5 μ m 30*150mm; 流动相: 水相 (10mM碳酸氢铵) 和乙腈, 梯度配比: 水相25%-50%) 纯化得到标题化合物9 (11mg, 产率: 10.7%)。

[0500] MS m/z (ESI): 459.0 [M+1]

[0501] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 8.70 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.62 (q, 2H), 3.59-3.40 (m, 3H), 1.23-1.15 (m, 6H)。

[0502] 生物学评价

[0503] 以下结合测试例进一步描述解释本公开, 但这些测试例并非意味着限制本公开的范围。

[0504] 测试例1、采用基于HTRF技术的终点法酶学实验来评估本公开化合物对MK2激酶的抑制活性。

[0505] 一、实验材料及仪器

[0506] 1、MAPKAPK2蛋白 (Thermo, PR5320A)

[0507] 2、HTRF KinEASE-STK S1试剂盒, (Cisbio, 62ST1PEC)

[0508] 3、HEPES缓冲液 (Sigma, H3375)

[0509] 4、氯化镁 (Sigma, 63069)

[0510] 5、ATP, 三磷酸腺苷 (Promega, V915B)

[0511] 6、BSA, 牛血清白蛋白 (生工, A500023-0100)

[0512] 7、酶标仪 (BMG LABTECH GmbH, PHERAstar FS)

[0513] 二、实验步骤

[0514] HTRF KinEASE-STK S1是由Cisbio开发的基于HTRF技术, 检测丝氨酸/苏氨酸激酶活性的通用型方法。在优化的实验条件中, 0.004nM MK2, 0.2 μ M生物素标记的激酶底物S1 (Km值), 4 μ M ATP (Km值) 与不同浓度的化合物在室温条件下孵育1小时。反应缓冲液为20mM HEPES (pH 7.5), 10mM MgCl_2 , 0.01% TritonX-100, 0.01% BSA, 1mM DTT。酶学反应在Coring 384表面低黏附微孔板中进行, 总反应体积为10 μ L。酶学反应结束时, 加入终浓度为12.5nM链霉亲和素标记XL665与Eu标记STK抗体共10 μ L终止酶反应。室温条件下孵育1小时后, 使用PHERAstar FS酶标仪在337nm波长激发光下检测620nm和665nm处荧光信号。通过计算665nm与620nm荧光信号的比值得到校准荧光信号。利用GraphPad PRISM软件 (Version 9.00;

GraphPad San Diego, CA) 四参数非线性拟合得到化合物浓度与酶活性抑制率的浓度-效应曲线,并计算相对 IC_{50} 值,来反应不同化合物对MK2的抑制活性。

[0515] 表1本公开化合物对MK2的抑制活性

化合物编号	MK2_HTRF_KinEASE_STK IC ₅₀ (nM)
1	17.2
2	23.9
6	18.6

[0517] 结论:本公开化合物对MK2具有较好的抑制作用。

[0518] 测试例2、本公开化合物对TNF α 在U937细胞分泌的抑制活性。

[0519] 一、实验材料及仪器

[0520] 1. U937细胞(ATCC)

[0521] 2. RIPM1640(大连美伦生物,PWL015)

[0522] 3. FBS(Gibco,10099-141)

[0523] 4. DPBS(Gibco,14190250)

[0524] 5. PMA(InvivoGen,tlrl-pma)

[0525] 6. LPS(碧云天,S1732-5mg)

[0526] 7. 100mm dish(Costar,430167)

[0527] 8. QuantiCyto® Human TNF- α ELISAKit(欣博盛,EHC103a.96.10)

[0528] 9. T175细胞培养瓶(Corning,431080)

[0529] 10. 细胞刮刀(Corning,CON-3010)

[0530] 11. 96孔平底细胞培养板(Corning,3599)

[0531] 12. 96孔圆底配药板(Corning,3788)

[0532] 13. 细胞计数仪(上海睿钰生物科技有限公司,Count star IC1000)

[0533] 14. 细胞培养箱(ThermoFisher Scientific,Forma steri-cycle il60)

[0534] 15. 生物安全柜(ESCO,Class II BSC)

[0535] 16. 离心机(ThermoFisher Scientific,ST40R)

[0536] 17. Bravo(Agilent)

[0537] 18. PHERAstar FS酶标仪(BMG Labtech)

[0538] 二、实验过程

[0539] 用含终浓度10ng/ml PMA完全1640培养基培养U937细胞,48小时后将细胞用DPBS洗两遍后,加入1640完全培养基,37℃细胞培养箱继续培养。第四天,将U937细胞按 5×10^4 每孔铺到96孔板中,37℃细胞培养箱过夜培养。第五天,将8个连续稀释含有 $10 \times$ 化合物培养基加入96孔板中,与U937细胞37℃培养60分钟,之后加入终浓度为100ng/ml LPS刺激细胞,6小时候,收取上清测试TNF- α 因子(ELISA)。TNF- α ELISA测试方法按照制造商的说明书进行,最后用PHERAstar FS酶标仪读取数据。数据处理:根据标准曲线计算出测试孔TNF- α 值,抑制率计算公式为:%inhibition=[AVG(最大值)-测试孔值]/[AVG(最大值)-AVG(最

小值)]*100%。最后将数据用graphpad prism拟合曲线,计算IC₅₀值。

[0540] 表2本公开化合物对TNFa在U937细胞分泌的抑制活性

[0541]	化合物编号	TNFa_U937 IC ₅₀ (nM)
	6	14.0

[0542] 结论:本公开化合物对TNFa在U937细胞分泌具有抑制作用。

[0543] 测试例3、本公开化合物的溶解度

[0544] 1、实验材料

[0545] 试剂:二甲亚砜(色谱纯,Sigma-Aldrich,货号472301-4X4L)、乙醇(色谱纯,CNW,货号4.016362.4000)、乙腈(色谱纯,默克,货号1.00030.4008)、NaH₂PO₄·2H₂O(分析纯,国药集团化学试剂有限公司,货号20040717)、乙酸铵(色谱纯,Fluka Honeywell,货号17836-250G)、牛胆磺酸钠(98%,百灵威科技,货号551055-25G)、卵磷脂(≥99%,sigma aldrich,货号P3556-1G)、氢氧化钠(分析纯,国药集团化学试剂有限公司,货号10019718)、氯化钠(分析纯,国药集团化学试剂有限公司,货号10019318)、盐酸(分析纯,国药集团化学试剂有限公司,货号10011018)、冰醋酸(分析纯,国药集团化学试剂有限公司,货号10000218)和超纯水(ELGA CHORUS实验室超纯水机自制)。

[0546] 仪器:Agilent 1200DAD液相色谱仪(美国安捷伦公司)

[0547] 2、材料配制

[0548] 2.1FassIF溶液的配制

[0549] 溶液(A):在900mL超纯水中加入4.441g NaH₂PO₄·2H₂O、0.348g NaOH颗粒和6.186g NaCl,混合均匀,并加入1M NaOH调节溶液pH至6.5±0.05,用水定容至1000mL,4℃冷藏备用。

[0550] FaSSIF溶液(B):20mL溶液(A)中溶解0.161g牛胆磺酸钠(NaTC)和59mg卵磷脂,强力搅拌过夜,形成澄清的胶束溶液,加入溶液(A)至体积为100mL,4℃冷藏备用(不超过2周)。

[0551] 2.2FessIF溶液的配制

[0552] 溶液(A):准确称量20.2g NaOH颗粒,43.25g冰醋酸与59.37g氯化钠,用适量超纯水溶解并定容至5L,用1M NaOH或1M HCl调节pH至5.0,4℃冷藏备用。

[0553] FeSSIF溶液(B):25mL溶液(A)中溶解0.80652g牛胆磺酸钠(NaTC)和295.5mg卵磷脂,强力搅拌过夜,形成澄清的胶束溶液,加入溶液(A)至体积为100mL,4℃冷藏备用(不超过2周)。

[0554] 3、实验步骤

[0555] 在FassIF溶液和FessIF溶液中的溶解测试。

[0556] 3.1称取适量待测化合物用DMSO作为溶剂,配制10mM储备液。精密量取10μL储备液(浓度10mM,溶解在DMSO中)与990μL有机混合溶剂(通常为DMSO:乙腈:乙醇=1:1:1)于2mL样品瓶中,混匀,得到澄清的100μM样品溶液,作为参比溶液。

[0557] 3.2溶解1mg待测样品至900μL FassIF溶液(或FessIF溶液),强力混合,平行配制溶液两份;在37℃水浴中振摇24小时后,在12000rpm离心30min,上清液作为样品溶液,转移至液相色谱分析。

[0558] 4、实验结果

[0559] 溶解度 (μM) = 样品的峰面积/参比的峰面积 $\times$ 参比溶液浓度 (μM) $\times$ 样品溶液稀释倍数。

[0560] 取两次测量值得平均值作为最终在FassIF溶液和FessIF溶液中的溶解度。

[0561] 表3、本公开化合物的溶解度。

[0562]	化合物编号	FassIF溶液 (μM)	FessIF溶液 (μM)
	化合物1	54.56	141.86

[0563] 结论:本公开化合物在FassIF和FessIF溶液中均具有很好的溶解度。